

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Nutrición y Bromatología II  
(Bromatología)**



## **TESIS DOCTORAL**

**Hiperpotasemia inducida por medicamentos: problemática en la  
Comunidad de Madrid: asesoramiento desde la oficina de farmacia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Óscar López Moreno**

Directoras

**Esperanza Torija Isasa  
M<sup>a</sup> Cruz Matallana González**

**Madrid, 2018**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA II: BROMATOLOGÍA



Hiperpotasemia inducida por medicamentos:  
problemática en la Comunidad de Madrid.  
Asesoramiento desde la oficina de farmacia

Oscar López Moreno

MADRID, Abril 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA II: BROMATOLOGÍA



# Hiperpotasemia inducida por medicamentos: problemática en la Comunidad de Madrid. Asesoramiento desde la oficina de farmacia

Oscar López Moreno

Directoras: Dras. Esperanza Torija Isasa y  
M<sup>a</sup> Cruz Matallana González

MADRID, Abril 2017





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICION Y BROMATOLOGIA II  
Bromatología

**M<sup>a</sup> DOLORES TENORIO SANZ, PROFESORA TITULAR Y DIRECTORA DEL  
DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA II: BROMATOLOGÍA  
DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID.**

**CERTIFICA:**

Que la Memoria presentada por el Licenciado **D. Oscar López Moreno** titulada  
**“Hiperpotasemia inducida por medicamentos: problemática en la Comunidad de  
Madrid. Asesoramiento desde la oficina de farmacia”** se ha realizado en este  
Departamento bajo la dirección de la **Dras. Esperanza Torija Isasa y M<sup>a</sup> Cruz Matallana  
González**, y reúne los requisitos legales establecidos para su correspondiente defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Madrid a  
siete de abril de dos mil diecisiete.







UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICION Y BROMATOLOGIA II  
Bromatología

**ESPERANZA TORIJA ISASA CATEDRÁTICA DE UNIVERSIDAD Y M<sup>a</sup>  
CRUZ MATA LLANA GONZALEZ PROFESORA TITULAR DEL  
DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA II:  
BROMATOLOGÍA, DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.**

**CERTIFICAN QUE:**

**D. Oscar López Moreno**, ha realizado bajo nuestra dirección y en este Departamento el trabajo que lleva por título **“Hiperpotasemia inducida por medicamentos: problemática en la Comunidad de Madrid. Asesoramiento desde la oficina de farmacia”** que constituye su Memoria de Tesis Doctoral. Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Madrid a siete de abril de dos mil diecisiete.

  
  
  
FACULTAD DE FARMACIA - UCM  
DPTO. DE NUTRICION Y  
BROMATOLOGIA II:  
Bromatología





## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directoras de Tesis, las Dras. Esperanza Torija Isasa y M<sup>a</sup> Cruz Matallana González, por su trabajo y por la confianza depositada.

Gracias especiales a Eulalia, mi mujer, que durante este proyecto tan arduo, me ha apoyado y ayudado incondicionalmente, infundiéndome ánimos para terminar. Eres lo mejor que me ha pasado.

A mis hijos David, Blanca, Sofía y María por ser la esencia de mi ser.

A mi madre, por su bondad y el cariño que siempre me transmite.

A mis amigas Pilar y Mercedes que me han ayudado en los momentos más difíciles.



## ÍNDICE



## ÍNDICE

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	11
1. INTRODUCCION.....	19
1.1. POTASIO.....	21
1.1.1. Potasio en el organismo humano.....	22
1.1.2. Metabolismo y regulación del potasio.....	24
1.2. HIPERPOTASEMIA.....	33
1.2.1. Consideraciones generales.....	33
1.2.2. Patologías favorecedoras o desencadenantes.....	37
1.2.2.1. Patología de la función renal.....	37
1.2.2.1.1. Valoración y conocimiento de la función renal.....	40
1.2.2.2. Enfermedad cardiovascular.....	42
1.2.2.3. Diabetes.....	44
1.3. NOTAS INFORMATIVAS DE LA AEMPS.....	46
1.4. ALIMENTACIÓN Y POTASIO .....	54
1.4.1. Ingestas y pérdidas de potasio .....	54
1.4.2. Potasio en los alimentos.....	58
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	67
3. METODOLOGÍA.....	71
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	75
4.1. MEDICAMENTOS INDUCTORES DE HIPERPOTASEMIA.....	75
4.1.1. Principales medicamentos.....	76
4.1.2. Revisión de evidencias de hiperpotasemia: estudios y casos clínicos.....	95
4.1.3. Nivel de importancia de los medicamentos inductores de hiperpotasemia....	102
4.2. PROBLEMÁTICA DE HIPERPOTASEMIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID.....	106
4.2.1. Ingresos hospitalarios por hiperpotasemia .....	107
4.2.2. Notificaciones espontáneas por reacciones adversas.....	110
4.3. CONSUMO DE MEDICAMENTOS INDUCTORES DE HIPERPOTASEMIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID.....	115
4.3.1. Consumo de medicamentos en la Comunidad de Madrid.....	117

4.3.2. Dispensaciones de medicamentos inductores .....	123
4.3.2.1. Medicamentos inductores en Madrid según COFM.....	123
4.3.2.2. Medicamentos inductores en España según datos de Boletines de Información terapéutica.....	128
4.3.2.3. Medicamentos inductores en España, según datos de Close-up Market e IMS.....	130
4.3.2.4. Comparación entre los datos de Madrid y del total de España.....	132
4.4. ESTUDIO PILOTO EN OFICINA DE FARMACIA.....	134
4.5. PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN: ALGORITMO DE PREVENCIÓN DE HIPERPOTASEMIA EN OFICINA DE FARMACIA.....	140
4.5.1. Algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia en oficina de farmacia.....	145
4.5.2. Justificación de los valores para el algoritmo.....	146
4.6. BASES PARA EL ASESORAMIENTO A PERSONAS CON RIESGO DE HIPERPOTASEMIA.....	153
4.6.1. Contenido de potasio en diferentes alimentos.....	153
4.6.2. Potasio en alimentos sometidos a tratamientos.....	162
4.6.3. Guía para el asesoramiento.....	166
5. CONCLUSIONES.....	173
6. ANEXOS.....	179
7. BIBLIOGRAFÍA.....	187

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AI	Adequate Intake
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
ARAI	Antagonistas del Receptor de Angiotensina II
BIT	Boletín de información terapéutica
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
CKD	Chronic Kidney Disease
COFM	Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid
CV	Cardiovascular
DAP	Diuréticos Ahorradores de Potasio
DRI	Dietary Reference Intakes
ECV	Enfermedad Cardiovascular
ECA	Enzima Angiotensina Convertasa
EFG	Especialidad farmacéutica genérica
EFP	Especialidad farmacéutica publicitaria
EMA	European Medication Agency/ Agencia Europea de Medicamentos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERO	Enfermedad Renal Oculta
ERCA	Enfermedad Renal Crónica Avanzada
ESPEN	European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
FG	Filtración Glomerular
HTA	Hipertensión Arterial
IA	Ingesta adecuada
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IDR	Ingesta Dietética de Referencia
IECA	Inhibidor de la Enzima Angiotensina Convertasa



IR	Insuficiencia renal
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ISFAS	Instituto social de las Fuerzas Armadas
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MUFACE	Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
MUGEJU	Mutualidad General Judicial
NI	Nota Informativa
OF	Oficina de farmacia
PA	Presión arterial
PRAC	Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europea
PRI	Population Reference Intake
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
PRM	Problema Relacionados con los Medicamentos
SEFUH	Sistema Español de Farmacovigilancia medicamentos de uso humano
RAM	Reacción adversa de medicamentos
RDA	Recommended Dietary Allowances
RNM	Resultados Negativos asociados a Medicamentos
RN	Requerimiento nutricional
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
SNS	Sistema Nacional de Salud
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TA	Tensión arterial
TCD	Túbulo contorneado distal
TCP	Túbulo contorneado proximal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Importancia de los medicamentos inductores según los estudios y casos clínicos revisados, clasificados según ATC. ....	101
Tabla 2. Valoración y clasificación del nivel de importancia de los medicamentos inductores.....	103
Tabla 3. Características principales de pacientes con ingreso urgente por hiperpotasemia grave en 2011 en hospitales de la CAM.....	109
Tabla 4. Características principales de los pacientes motivo de notificaciones espontáneas por hiperpotasemia, en 2011, en la CAM.....	111
Tabla 5. Número de farmacias y de habitantes por farmacia en la Comunidad de Madrid y total nacional en 2011 y 2014.....	118
Tabla 6. Recetas totales y por farmacia del Sistema Nacional de Salud en Madrid y en España. Periodo 2011 y 2014.....	118
Tabla 7. Recetas totales y por farmacia de MUFACE en Madrid y en España. Periodo 2011 y 2014.....	119
Tabla 8. Recetas totales y por farmacia de ISFAS en Madrid y en España. Periodo 2011 y 2014.....	120
Tabla 9. Recetas totales y por farmacia de MUGEJU en Madrid y en España. Periodo 2011 y 2014.....	121
Tabla 10. Medicamentos inductores de hiperpotasemia más dispensados en 2015 en Madrid ordenados por unidades.....	125
Tabla 11. Medicamentos inductores de hiperpotasemia por grupos ATC, en 2015, al Sistema público sanitario en Madrid .....	126
Tabla 12. Consumo de medicamentos inductores por unidades y porcentaje, procedente del Boletín IT de 2010, según ATC .....	130
Tabla 13. Medicamentos prescritos por unidades y porcentaje, según ATC, procedentes del Ranking de los 100 medicamentos de marca y medicamentos genéricos más prescritas de 2015.....	131
Tabla 14. Comparación de los porcentajes consumo de medicamentos inductores procedentes de datos de la Comunidad de Madrid en 2015, BIT 2010 y datos de Close-up 2015 de España.....	132
Tabla 15. Datos registrados de edad, sexo y medicamentos consumidos del estudio piloto.....	137
Tabla 16. Datos registrados de los valores analíticos del estudio piloto.....	138

Tabla 17. Objetivos y líneas de trabajo para el procedimiento de prevención de hiperpotasemia.....	141
Tabla 19. Contenido de potasio en huevos.....	155
Tabla 18. Contenido de potasio en leches y derivados .....	155
Tabla 20. Contenido de potasio en carnes y derivados .....	156
Tabla 21. Contenido de potasio en pescados, mariscos y derivados .....	157
Tabla 22. Contenido de potasio en cereales y derivados .....	158
Tabla 23. Contenido de potasio en legumbres.....	158
Tabla 24. Contenido de potasio en tubérculos y derivados .....	158
Tabla 25. Contenido de potasio en hortalizas .....	159
Tabla 26. Contenido de potasio en frutas y derivados .....	160
Tabla 27. Contenido de potasio en frutos secos.....	161
Tabla 28. Contenido de potasio en varios alimentos.....	162
Tabla 29. Contenido de potasio en diversos alimentos vegetales y porcentaje de reducción tras aplicar procesos culinarios .....	165
Tabla 30. Ficha de orientaciones sobre alimentos y contenido de potasio para el paciente.....	168

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reparto de líquidos en los espacios celulares.....	23
Figura 2. Bomba Na/K celular y sus concentraciones .....	24
Figura 3. Mecanismo extrarrenal de regulación de potasio.....	25
Figura 4. Estructura y funcionalidad de la nefrona.....	27
Figura 5. Mecanismo del sistema renina angiotensina aldosterona.....	32
Figura 6. Evolución de los ingresos de hiperpotasemia grave en hospitales de la CAM ...	107
Figura 7. Ingresos a urgencias hospitalarias por hiperpotasemia grave en la CAM.....	108
Figura 8. Comparación de patología entre ingresos a urgencia por hiperpotasemia grave y notificaciones espontaneas.....	112
Figura 9. Medicamentos inductores que tomaban los pacientes según las notificaciones espontaneas, en la Comunidad Autónoma de Madrid, porcentaje por grupo terapéutico ...	113
Figura 10. Número total de recetas correspondientes a SNS y mutualidades, en Madrid...	122
Figura 11. Número total de recetas correspondientes a SNS y mutualidades, en España..	122
Figura 12. Porcentaje de recetas correspondientes a SNS y mutualidades, en Madrid .....	122
Figura 13. Porcentaje de recetas correspondientes a SNS y mutualidades, en España.....	122
Figura 14. Medicamentos inductores dispensados en Madrid en 2015, en porcentaje .....	127
Figura 15. Ficha de registro de datos del paciente .....	135
Figura 16. Porcentajes de los medicamentos inductores registrados en el estudio piloto...	138
Figura 17. Esquema del procedimiento de actuación del farmacéutico.....	142
Figura 18. Algoritmo de diagnóstico de hiperpotasemia de Sequera et al.....	144
Figura 19. Algoritmo de actuación ante la sospecha de hiperpotasemia de Cerdán y Domínguez.....	145
Figura 20. Algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia en oficina de farmacia.	
Figura 21. Ficha registro de datos prevención de hiperpotasemia .....	151



**RESUMEN**



## RESUMEN

Durante los últimos años, en España, la población de edad avanzada, con patologías crónicas y tratamientos farmacológicos, ha aumentado de forma importante, población que acude a las oficinas de farmacia, donde periódicamente el farmacéutico le dispensa, proporciona seguimiento y consejos de salud.

La hiperpotasemia es una alteración que afecta a la población mayor, y en ocasiones está inducida por los medicamentos que utilizan; no es muy frecuente, pero podría ser muy grave; por ello la prevención podría ser fundamental para evitarla. Se produce cuando el K en sangre se eleva por encima de 5 mEq/L; que difícilmente ocurre en personas sanas con una función renal normal. Se clasifican en leves, moderadas y graves, produciendo, esta última, una mortalidad elevada. La hiperpotasemia leve es asintomática, suponiendo un riesgo oculto que podría desencadenar un episodio grave. Los factores de riesgo más comunes son la edad avanzada, problemas renales, enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes, así como la influencia de medicamentos. Esta alteración se podría manejar mediante el control de fármacos inductores y de la ingesta de alimentos ricos en potasio.

Entre los años 2011 y 2014, la Agencia Española de Medicamentos Productos Sanitarios, publicó 4 notas informativas dirigidas a sanitarios referidas al aumento de hiperpotasemia graves provocadas por medicamentos, demostrando su preocupación por el tema. Estas notas se referían a medicamentos solos o en combinaciones y fijaban precauciones de control de valores y restricciones en su uso, especialmente en pacientes con enfermedad renal y diabéticos.

El **objetivo general** es conocer la problemática de la hiperpotasemia inducida por medicamentos en la Comunidad de Madrid y plantear un procedimiento de actuación desde la farmacia, para detectar y orientar a los pacientes de riesgo y contribuir a su prevención.

Los **objetivos específicos** son: conocer los medicamentos inductores de hiperpotasemia y establecer su nivel de importancia; determinar los datos de los casos de hiperpotasemia en Madrid y de los medicamentos inductores más utilizados y su relación con el total de España; establecer un algoritmo para detectar y conocer a los pacientes de posible riesgo que acuden a las farmacias; plantear un



asesoramiento preventivo en relación a su estado de salud y la forma de alimentarse mejor.

En cuanto a la metodología, con el fin de cubrir los objetivos se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diversas fuentes de conocimiento, de distinto orden, y en diferentes ámbitos. Se han utilizado bases de datos sobre consumo de medicamentos. Se ha realizado un estudio piloto en oficina de farmacia, considerando los datos analíticos y de medicación aportados por los pacientes. Posteriormente, y derivado de este estudio se ha elaborado un algoritmo que permita trabajar con los pacientes aconsejándoles en relación a su riesgo. Se ha realizado una revisión del contenido de potasio en los alimentos y sobre la influencia de los diversos tratamientos en el contenido de K de los alimentos.

Los resultados obtenidos se han agrupado en seis capítulos cuyo contenido se indica a continuación. Para conocer los medicamentos inductores de hiperpotasemia se han revisado las principales fuentes farmacológicas, considerando su acción, reacciones adversas, interacciones relacionadas con el aumento de potasio en sangre. Dichos medicamentos se han agrupado en función del sistema ATC; se han encontrado 12 grupos de medicamentos de potencialidad inductora y se han clasificado estableciendo dos niveles de importancia en base a la revisión realizada.

El nivel de importancia A, de mayor riesgo potencial de hiperpotasemia, incluye 8 grupos que son: IECA, ARAII, AINE, diuréticos antagonistas de aldosterona, inhibidores de renina, heparinas e inmunosupresores. El nivel B, de menor potencialidad de riesgo, incluye 4 grupos ATC, que son: biguanidas, betabloqueantes, otros quimioterápicos y glucósidos de digital.

Se han revisado diversos estudios y casos clínicos, que relacionan la hiperpotasemia con el consumo de medicamentos, en personas mayores y con enfermedades crónicas, y que en sus conclusiones hacían recomendaciones para su prevención. La mayoría analizaron los ingresos por hiperpotasemia en hospitales y coinciden en que los pacientes tenían una edad media de unos 70 años y alrededor del 50% tomaban una combinación de medicamentos inductores. Entre estos pacientes algunos (40-77%) presentaban enfermedad renal crónica (ERC), diabetes (20-49%) y enfermedad cardiovascular (62-100%). Los trabajos coinciden en que hay que tener especial precaución en estos pacientes, con el consumo de

espironolactona, IECA, ARA-II y AINE y recomiendan mantener un control estricto y periódico de los síntomas y valores de potasio en sangre y función renal.

Se estudió el número de casos de hiperpotasemia en esta Comunidad de Madrid y su evolución, así como su relación con los factores de riesgo estudiados, según datos de los ingresos hospitalarios y notificaciones espontáneas. Desde 2000 a 2011, se incrementaron los ingresos por hiperpotasemia grave en Madrid prácticamente un 200%. La tasa de mortalidad fue de un 10% en 2011. Las características de estos pacientes fueron: mayores de 64 años un 83%; con ERC renal un 50%, con diabetes un 32%, hipertensión un 29% y con insuficiencia cardíaca un 11% y todos ellos consumían uno o varios medicamentos, siendo los más numerosos, espironolactona, IECA, ARAII y AINE. En 2011, se notificaron 89 casos de hiperpotasemia iatrogénica; las características de estos pacientes fueron parecidas a las de los ingresos.

Se ha investigado el consumo de medicamentos inductores en la Comunidad de Madrid y se ha obtenido que cada farmacia madrileña dispensaría una media de 24,95 al día, respecto a un total 147,03 medicamentos/día. Los más dispensados, por orden fueron: IECA, ARAII, AINE, betabloqueantes y biguanidas, estando en un entorno parecido a los del total de España.

Para conocer el estado y las cifras de los pacientes con riesgo de hiperpotasemia que acuden a las farmacias, se realizó un estudio piloto en la farmacia nº 247 a lo largo de 6 meses. Se partió de 34 pacientes, de 60 años en adelante, polimedicados y siendo 2 de ellos medicamentos inductores. Aportaron los medicamentos utilizados y se registraron los valores de K, filtración glomerular (FG), creatinina, urea y albuminuria de la última analítica disponible. Se definió un criterio de riesgo cuando los datos analíticos presentan cifras de  $K > 4,5$  mEq/L, FG entre 30-60 ml/min y/o albuminuria. La media de edad obtenida fue de 74,25 años y la de medicamentos consumidos, de 6,42 fármacos y de ellos 2,42 inductores, siendo los más utilizados ARA-II, IECA y AINE. El 82,8% eran medicamentos inductores correspondientes al nivel A y el 62,5% utilizaban combinaciones. De ellos, un 70,8% disponía del valor de K en su informe y su promedio fue de 4,46 mEq/L y sólo el 50% disponía del dato de FG, siendo la media de FG 74,27 ml/min. De estos pacientes, el 12,5% cumplieron el criterio de riesgo de hiperpotasemia definido.

Estos datos nos indican que el consumo de medicamentos inductores es frecuente y que el porcentaje de pacientes con riesgo de hiperpotasemia es considerable.

A continuación, y en función de los datos obtenidos en el estudio piloto, se definió un procedimiento de actuación para la prevención de posibles problemas de hiperpotasemia. Consistió en la elaboración de un algoritmo que permitiera detectar a pacientes con posible riesgo de hiperpotasemia, centrado en personas mayores de 60 años, polimedicados y que consuman dos o más medicamentos inductores considerando su nivel de importancia. Con los resultados obtenidos al aplicar el algoritmo en la oficina de farmacia, se realizaría un asesoramiento preventivo a los pacientes en relación a su estado de salud: derivación al médico cuando se estimara un riesgo alto, consejos alimentarios de restricción de potasio ingerido cuando fuera un riesgo prevenible y un seguimiento periódico cuando no se estimara riesgo.

De acuerdo con el estudio realizado sobre el contenido de potasio en alimentos se ha determinado que es variable dependiendo del tipo de alimento y es importante la reducción de K producida por los diversos tratamientos. Esta información determinará los consejos que se proporcionen al paciente de riesgo con el objetivo de restringir el aporte de K.

Las conclusiones obtenidas en este trabajo han sido las siguientes:

1. El estudio de los medicamentos inductores de hiperpotasemia nos ha permitido reunir 12 grupos. Se ha establecido un nivel de importancia, en dos grupos, en cuanto a la potencialidad de riesgo de hiperpotasemia, considerando, sus posibles reacciones adversas e interacciones; las notas informativas publicadas por las AEMPS y diversos estudios científicos.
2. El nivel de importancia A de mayor riesgo, incluye 8 grupos de medicamentos y el nivel B de menor riesgo, incluye 4 grupos. En el grupo M01AB, el ibuprofeno, dispone de medicamentos sin receta médica, de los cuales el farmacéutico es el responsable directo de su seguimiento.
3. La problemática de la hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid, se ha determinado a partir de los ingresos hospitalarios y notificaciones espontaneas. Los resultados nos indican que de las hiperpotasemias graves son relativamente bajas, pero su evolución entre 2000 y 2011, fue alta y es alarmante. Las hiperpotasemias

leves asintomáticas, que es el problema que nos ocupa en este momento, son más numerosas, por lo que son necesarias medidas preventivas.

4. El consumo de medicamentos inductores de hiperpotasemia en Madrid en 2015, correspondientes al SNS y mutualidades, supone una media de 24,95 por farmacia/día. Estos datos son bastante concordantes con los del total de España.

5. Los medicamentos de uso más frecuente en Madrid son espironolactona, IECA y ARaII y su combinación incrementa el riesgo a hiperpotasemia. El consumo de medicamentos inductores supone un riesgo importante, dado su frecuente dispensación en Madrid, al representar el 16,97% sobre el total de medicamentos.

6. Se ha realizado un estudio piloto en la oficina de farmacia nº 247, durante seis meses, con el fin de conocer pacientes con posible riesgo a padecer hiperpotasemia iatrogénica. Se recogieron datos de 24 pacientes, la edad media fue de 74,25 años; el número medio de medicamentos inductores fue de 2,42, de los cuales el 82,8% correspondieron al nivel A. Los datos analíticos que permitían conocer su posible enfermedad renal fueron escasos en muchos de los casos. Se determinó que el 12,5% de los pacientes presentaban riesgo, lo cual supone una cifra considerable.

7. Se ha planteado un procedimiento de trabajo para la prevención de hiperpotasemia en pacientes que acuden a la farmacia, que incluye un algoritmo para la utilización del fármaco. Para su elaboración, se han tenido en cuenta los siguientes criterios: edad, polimedicación con 2 o más medicamentos inductores, datos de su función renal, de potasio y conocimiento de otras patologías crónicas como diabetes o ECV.

8. La cantidad de potasio en alimentos y la influencia de diversos tratamientos en el contenido del mismo, se recogen en diferentes tablas por grupos de alimentos, de cara a poder asesorar a los pacientes sobre una mejor forma de alimentarse en relación al problema que nos ocupa.

9. Se ha elaborado una pequeña guía para que el farmacéutico pueda detectar posibles pacientes de riesgo, la forma de actuar y los datos sobre potasio en alimentos, para orientar a los pacientes en cuanto a su ingesta.

10. A partir de los diferentes estudios realizados se plantea ampliarlos de cara a futuro, ya que se podría afirmar que es necesario seguir trabajando con mayor profundidad en esta línea de trabajo.



## SUMMARY



## SUMMARY

In recent years, in Spain, the elderly population, with chronic pathologies and drugs treatments, has increased significantly, a population that often goes to the pharmacy, where the pharmacist dispenses, provide follow-up and health advice.

Hyperkalemia is a disturbance that affects to the elders, and is sometimes is drug induced; is not very common, but could be so dangerous. Prevention could be very important to avoid it. It occurs when the K in blood rises above 5 mEq / L, which infrequently occurs in healthy normal renal function people. They are classified into mild, moderate and severe, this one produce a high mortality. Mild hyperkalemia is asymptomatic, assuming a hidden risk that could trigger a serious episode. The most common risk factors are advanced age, chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease (CVD) and diabetes, as well as the influence of medications. This problem could be managed by the control of drug inducers and the intake of foods rich in potassium.

Between the years 2011 and 2014, the Spanish Agency of Medicines, published 4 informative advices addressed to sanitaries proffesionals referred to drugs caused severe hyperkalemia increases, showing their concern about the issue. These notes referred to drugs alone or in combinations and established safety recomendations and restrictions on their use, especially in patients with CKD and diabetics.

The general objective is to understand the problem of drug-induced hyperkalemia in the Madrid region and to propose an action procedure from the pharmacy to detect and guide patients at risk and contribute to their prevention.

The specific objectives are: to know hyperkalemia-inducing drugs and to establish their level of importance, to determine the data of hyperkalemia cases in Madrid and of the most used induction drugs and their relation with the total of Spain, to establish an algorithm to detect and know the patients of possible risk that go to the pharmacies, to propose preventive actions in relation to their state of health and the way to feed themselves better.

In order to cover the objectives, the method used was, a bibliographic review carried out using different sources of knowledge, of different order, and in different areas. Drug consumption databases have been used. A pilot study was conducted in



a pharmacy, considering the patients analytical and medication data. Subsequently, and derived from this study has been developed an algorithm that allows the pharmacist to work with patients advising them in relation to their risk. A review of the potassium content in foods and on the influence of the various treatments on the K content of foods has been made.

The results obtained have been grouped into six chapters whose contents are indicated below. In order to understand hyperkalemia-inducing drugs, the main drug sources have been reviewed, considering their action, adverse reactions and interactions related to the increase of potassium in blood. Drugs have been classified according to the ATC system, 12 groups of drugs of inductive potential have been found and have been classified by establishing two levels of importance based on the review.

The level of importance A, of greater potential risk of hyperkalemia, includes 8 groups that are: ACEI, ARBII, NSAID, aldosterone antagonist diuretics, renin inhibitors, heparins and immunosuppressors. Level B, of lower risk potential, includes 4 ATC groups, which are: biguanides, beta-blockers, other chemotherapeutics and digital glycosides.

A number of studies and clinical cases of hyperkalemia related to drug use in the elderly and those with chronic diseases have been reviewed and the recommendations for its prevention that were made. Most of them studied the hyperkalemic income in hospitals and agree that patients had a mean of 70 years old and about 50% took a combination of inducing drugs. Among these patients, some (40-77%) had CKD, diabetes (20-49%) and CVD (62-100%). The studies were agreed that special care must be taken in these patients, with the use of spironolactone, ACEI, ARB-II and NSAIDs and recommend maintaining a strict and periodic control of symptoms and blood potassium values and renal function.

We studied the number of cases and trend of hyperkalemia in the Madrid region, as well as its relation with the risk factors studied, according to data of hospital admissions and spontaneous notifications. Hyperkalemia has increased in Madrid, from 2000 to 2011, were by almost 200%. In 2011 the mortality rate was 10%. The patients' characteristics were: over 64 years 83%, with ERC 50%, diabetes 32%, hypertension 29% and heart failure 11% and all of them consumed one or more drugs, being the most numerous, spironolactone, ACEI, ARB and NSAIDs. In 2011,

89 cases of iatrogenic hyperkalemia were reported, the patient characteristics were similar to those of the emergency income.

The consumption of inducer drugs in the Madrid region has been investigated and it has been found that each Madrid pharmacy would give an average of 24.95 per day, compared to a total of 147.03 medicines per day. The most dispensed, by order were: IECA, ARAII, NSAID, beta-blockers and biguanides, being in the similar values that the Spain total.

To know the status and the figures of patients at risk of hyperkalemia that go to pharmacies, a pilot study was carried out at the pharmacy nº 247 over 6 months. It was started from 34 patients, from 60 years old, polymedicated and 2 of them inductive drugs. The list of drugs used were supplied and the K values, glomerular filtration rate (GFR), creatinine, urea and albuminuria were recorded from the last available analytical. A risk criteria was defined when the analytical data presented  $K > 4.5 \text{ mEq / L}$ , GFR between 30 - 60 ml / min and / or albuminuria. The mean age obtained was 74.25 years and that of drugs consumed, of 6.42 drugs and of them 2.42 inducers, being the most commonly used ARA-II, ACEI and NSAIDs. The value of induction drugs from level A were 82.8% and 62.5% used combinations. Only 70.8% had the K value in their report and their average was  $4.46 \text{ mEq / L}$  and only 50% had GFR, with a mean of FG 74.27 ml / min. Of these patients, 12.5% met the defined hyperkalemia risk criteria.

These data indicate that the consumption of inducing drugs is frequent and that the percentage of patients at risk of hyperkalemia is considerable.

Then, based on the data obtained in the pilot study, a procedure was defined for the prevention of possible hyperkalemia problems. It consisted in the elaboration of an algorithm that allowed to detect patients with possible risk of hyperkalemia, centered in people older than 60 years, polymedicated and consuming two or more inducing drugs considering their level of importance. With the results obtained when applying the algorithm in the pharmacy, preventive advice would be given to patients in relation to their state of health: referral to the physician when a high risk was estimated, food restriction advice of potassium ingested when it was a preventable risk and periodic monitoring when risk was not estimated.

According to the study on the content of potassium in food has been determined that is variable depending on the type of food and is important the

reduction of K produced by the different treatments. This information will determine the advice given to the at-risk patient in order to restrict the intake of K.

The conclusions obtained in this work have been the following:

1. The study of drugs that induce hyperkalemia has allowed us to assemble 12 groups. A level of importance, in two groups, has been established regarding the potential risk of hyperkalemia, considering its possible adverse reactions and interactions, the AEMPS information advises published and different scientific studies reviewed.
2. The highest risk level A includes 8 groups of drugs and the level of importance B of lower risk includes 4 groups. In the M01AB group, ibuprofen, is a non-prescription drug, its follow-up is directly responsible for the pharmacist.
3. The problem of hyperkalemia in the Madrid region has been determined from hospital admissions and spontaneous notifications. The results indicate that severe hyperkalemias are relatively low, but their evolution between 2000 and 2011 was high and alarming. Asymptomatic mild hyperkalemia, which is our investigated problem is more frequent, so prevention is necessary.
4. The consumption of drugs that induce hyperkalemia in Madrid in 2015, corresponding to the SNS and insurance organisms, means an average of 24.95 induced-drugs per pharmacy / day. These data are quite similar in agreement with those of the total of Spain.
5. Spironolactone, ACEI and ARAI and their combination are the most commonly used drugs in Madrid and increases the risk of hyperkalemia. The consumption of inducing drugs supposes a significant risk, given its frequent consumption in Madrid, accounting for 16.97% of total medicines.
6. A pilot study was conducted at the nº247 pharmacy, for six months in order to know patients with possible risk of iatrogenic hyperkalemia. Data were collected from 24 patients, mean age was 74.25 years old, the mean number of inducing drugs was 2.42, of which 82.8% corresponded to level A. The analytical data that allowed to know its possible renal disease were scarce in many cases. It was determined that 12.5% of the patients presented risk, which supposes a significant number.
7. A working procedure has been proposed for the prevention of hyperkalemia in patients who go to the pharmacy, which includes an algorithm for the use of the pharmacist. The following criteria were taken into account: ancient age,

polymedication with 2 or more induction drugs, data on renal function, potassium, and knowledge of other chronic diseases such as diabetes or CVD.

8. The food potassium quantity and the influence of various treatments on the content of the same are collected in different tables by food groups, in order to be able to advise patients on a better way to feed on the problem that we cover.

9. A small guide has been developed so that the pharmacist can detect potential risk patients, how to act and food potassium values, to guide patients in their intake.

10. Based on the different studies carried out, it is proposed to expand them in the future, since it could be affirmed that it is necessary to continue working in greater depth in this line of work.



## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas se han convertido en el factor de mayor contribución de mortalidad y morbilidad en el mundo, en la actualidad suponen alrededor de un 60% del total de las muertes y se espera que esta cifra siga aumentando (OMS, 2005). Estas enfermedades crónicas afectan mayoritariamente a la población mayor, de tal manera que según comenta la OMS en 2012, el 28% de esta mortalidad se sitúa en personas mayores de 60 años.

Durante los últimos años, en España, esta población de edad avanzada, con variados problemas de salud, especialmente con patologías crónicas y con múltiples tratamientos farmacológicos, se ha visto incrementada de forma importante (Arbás et al., 1998; Carballo et al., 2006). Hernández et al. (2016) dan algunas cifras de prevalencia en mayores no institucionalizados que la sitúan entre un 33,7% y un 49,6%, lo que nos da idea de esta situación.

En general, dicha población mayor y con enfermedades crónicas, acude asiduamente a las oficinas de farmacia, donde periódicamente el farmacéutico le dispensa su medicación y le proporciona un seguimiento y un control en relación a los aspectos relativos a su salud, contribuyendo así a mantener su calidad de vida, tanto física como mental, y le dedica especial atención a aspectos tan importantes como prolongar su autonomía e independencia. En determinadas ocasiones, estos pacientes consumen medicamentos que pueden ocasionar algún tipo de problema, como puede ocurrir con los medicamentos inductores de hiperpotasemia, que es el problema que vamos a tratar en este trabajo.

Pero además, debemos tener en cuenta que la alimentación de estas personas puede tener gran importancia para ayudar en la mejora de su estado de salud general. La relación entre alimentación y salud está cada vez más contrastada y en concreto, se está insistiendo en atender especialmente a la población mayor y puede ser importante como ayuda en distintas patologías (Ribera y Gil, 1999; Bello, 2000; OMS, 2003). Dentro de la labor cotidiana del farmacéutico se incluye la de proporcionar consejos y orientaciones sobre cómo mejorar la alimentación teniendo siempre en cuenta el estado de salud, la medicación y las necesidades derivadas de la edad.



Si nos referimos ahora al caso concreto de la hiperpotasemia, debemos tener en cuenta que se trata de un trastorno que puede detectarse en personas mayores con diversos problemas de salud asociados al consumo de varios medicamentos. Este problema se debe a alteraciones del equilibrio electrolítico del potasio en el organismo, que pueden llegar a ser de enorme gravedad, con un porcentaje de mortalidad muy elevado. Para impedir la aparición de dicho problema, es necesario conocer los factores desencadenantes y establecer las medidas preventivas necesarias, especialmente en las personas con mayor probabilidad de padecerlas (Aljama et al., 2009; Górriz y Beltrán, 2011; Espinel et al., 2013).

Esta problemática de la hiperpotasemia, derivada del consumo de determinados medicamentos, dio origen a que López (2009) y López et al. (2014) tomarán interés por el tema; estos autores tuvieron en cuenta qué medicamentos podían influir en su aparición y la falta de conocimiento de los pacientes en relación a la alimentación más correcta para mejorar el problema.

Por otro lado, y desde 2011, la AEMPS, en su función de orientar a los profesionales sanitarios, emitió la primera nota informativa (NI) que relaciona algún medicamento con hiperpotasemia. Posteriormente, aparecieron otras notas informativas, basadas en una exhaustiva revisión bibliográfica recopilada por las agencias y organismos científicos más importantes de nuestro entorno, lo que se tratará en amplitud en esta tesis.

Si consideramos de forma conjunta todos los aspectos mencionados, nos damos cuenta de la amplitud del tema que nos ocupa, en el que interesa profundizar. Por otro lado el conocimiento generado, será de utilidad para que el farmacéutico, como profesional sanitario, ayude a los pacientes a solventar algunos de estos problemas.

## 1.1. POTASIO

La Real Academia de la Lengua Española (Academia RE, 2014) define el potasio de la siguiente manera:

*Del lat. cient. Potassium, y este del ingl. Potass “potasa” y el lat. cient. –ium – io.*

*1.m. Elemento químico metálico, alcalino, de núm. atóm. 19, fundamental en las funciones celulares, blando, de color blanco plateado y muy abundante en la corteza terrestre, donde se encuentra en forma de sales, en muchos minerales y en el agua del mar. (Símb. K, del lat. cient. Kalium ‘potasa’).*

El nombre de potasio se debe a Sir Humphrey Davy (1778-1829) quien lo descubrió en 1807 en Inglaterra. Se trata de un metal alcalino de color blanco-plateado, que abunda en la naturaleza en los elementos relacionados con el agua salada y otros minerales. Se oxida rápidamente en el aire, es muy reactivo, especialmente en el agua, y se parece químicamente al sodio ([www.webelements.com](http://www.webelements.com)).

El potasio es uno de los elementos más abundantes de la tierra, constituyendo el 2,4% de la corteza terrestre y se encuentra en estado mineral. Existen grandes depósitos de minerales en antiguos lechos marinos y de lagos, de los que se realiza la extracción del metal y sus sales.

Se trata de un elemento esencial para el crecimiento de las plantas, interviene en los procesos de respiración celular, esto hace que esté presente en importantes cantidades en la mayoría de los vegetales comestibles, como son frutas, hortalizas, y legumbres (Cogswell et al., 2012). Los vegetales necesitan cantidades elevadas de este nutriente siendo semejante al requerimiento de nitrógeno. Las plantas consiguen potasio del sustrato y éste puede provenir de varias fuentes como son, los minerales arcillosos o de los abonos y fertilizantes (Sardi y Debreczeni, 1992; Buehman, 1993; Latsague et al., 2014). También está presente en la mayoría de los alimentos de origen animal, especialmente en aquellos que proceden del tejido muscular.

Debido a que el potasio se encuentra en vegetales y animales que constituyen nuestros alimentos, la cantidad que puede llegar al organismo humano

estará en función no solo del contenido en el alimento en sí, sino de la influencia de los diferentes tratamientos, en especial el culinario.

### **1.1.1. Potasio en el organismo humano**

El potasio es uno de los elementos minerales que se encuentran en mayor proporción en el organismo humano, después del calcio y del fósforo y siempre aparece asociado al sodio; es el principal catión en el líquido intracelular y juega un papel muy importante en gran número de funciones celulares (West, 1993; Gil, 2010).

El contenido total de potasio en el organismo se encuentra entre 40 y 55 mEq/kg de peso (1.560 y 2.145 mg/kg), lo que supondría que un adulto de 75 Kg de peso tendría entre 117 y 160 g totales de potasio (Crook, 2012); mayoritariamente el potasio está en forma libre de catión y solo un 10-20% está unido a proteínas plasmáticas (Ifudu et al., 1992; Vallés, 2009; Ocharán et al., 2016).

La concentración de potasio en sangre oscila, en personas sanas, entre 3,5 y 5 mEq/L, y en el plasma suele encontrarse entre 0,3 y 0,4 mEq/L, lo que se debe a la gran liberación de potasio que se producen durante los procesos de coagulación sanguínea (Sevastos et al., 2008).

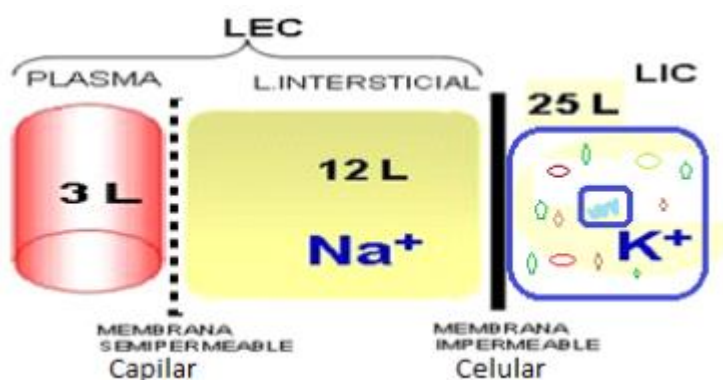
La mayoría del potasio en el organismo está en el interior celular; cerca de un 70% en células musculares, incluido el miocardio; el resto se encuentra en huesos, hígado, piel o células sanguíneas (Lovesio et al., 2005; Weiner et al., 2010).

El potasio se encuentra disuelto en los líquidos corporales, cuyos principales componentes son el agua y las sales minerales; estos líquidos corporales suponen aproximadamente dos tercios del peso corporal y desempeñan funciones tan importantes como ser el componente mayoritario en las células y ser el soporte de todas las reacciones bioquímicas que se producen. El contenido de dichos líquidos corporales es mayor durante las etapas más jóvenes de la vida y va disminuyendo con la edad (De Luis et al., 2012).

El 97-98% del potasio se encuentra intracelularmente y el 3% restante en forma extracelular. Está involucrado en el mantenimiento del equilibrio normal del agua, el equilibrio osmótico entre las células y el fluido intersticial y el equilibrio

ácido-base, determinado por el pH del organismo (Tolonen, 1995; Young, 2004; Cardinali y Dvorkin, 2003).

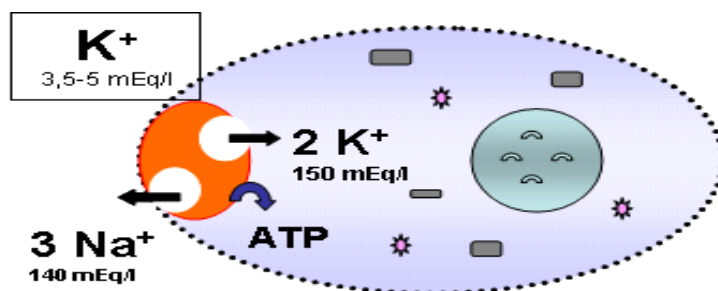
Sodio y potasio se distribuyen en líquido intracelular (LIC) y líquidos extracelulares (LEC) siendo el potasio el catión principal del LIC. En una persona de unos 70 kg de peso el contenido aproximado de sus líquidos corporales es de 40 litros, siendo 25 de LIC y el resto LEC (Figura 1). Este elemento está involucrado también en la excitabilidad celular y neuromuscular producida por el gradiente de concentración entre ambos espacios intra y extracelular (Carvajal et al., 2008).



**Figura 1. Reparto de líquidos en los espacios celulares, volumen aproximado de 40 L en una persona de 70 kg**

Fuente: Elaboración propia

La excitabilidad de membrana y la transmisión se produce al ser la concentración de potasio dentro de la célula 30 veces superior a la del exterior; diferencia que se mantiene gracias a la bomba sodio/potasio (Figura 2); de esta forma se genera el potencial de acción de membrana, mecanismo por el que se realiza la transmisión neuromuscular y cardíaca. Por lo tanto, el mantenimiento de las concentraciones de potasio dentro y fuera de la célula es fundamental para mantener el potencial de membrana de las células excitables.



**Figura 2: Bomba de Na/K celular y sus concentraciones**

Aproximadamente el 90% del potasio ingerido es absorbido en el intestino delgado. Los síntomas que indican su ausencia son inmediatos, y se muestran como: debilidad muscular, náuseas, vómitos, irritabilidad y hasta irregularidad cardíaca. Por otra parte, un fallo renal y una escasez de líquidos, puede generar excesos de este elemento en la sangre (Cervera et al., 1998; Gómez et al., 1998; Bailey et al., 2014).

La eliminación del potasio se da principalmente por la vía renal, aproximadamente entre un 77 y un 92% del total del potasio ingerido en alimentos; esta cantidad variará dependiendo de la cantidad de potasio aportada por los alimentos y las necesidades del organismo (Tasevska et al., 2006).

La eliminación por vía fecal puede variar de forma importante, entre 10-25 mEq/día, lo que significa que esta vía puede eliminar entre un 10-20% del total del potasio eliminado. Las pérdidas de potasio por las heces aumentan bastante en situaciones patológicas como diarreas o insuficiencia renal (Agarwal et al., 1994; Tasevska et al., 2006; Sandle y Hunter, 2010; Sorensen et al., 2010).

Las pérdidas de potasio a través del sudor son bajas, entre 3-7 mEq/L, lo que supone una cifra aproximada de un 5% de la eliminación total de potasio (Baker et al., 2009).

### **1.1.2. Metabolismo y regulación del potasio**

El potasio es uno de los elementos minerales del mayor interés ya que interviene en numerosas reacciones y procesos en el organismo humano (Giebisch, 1998).

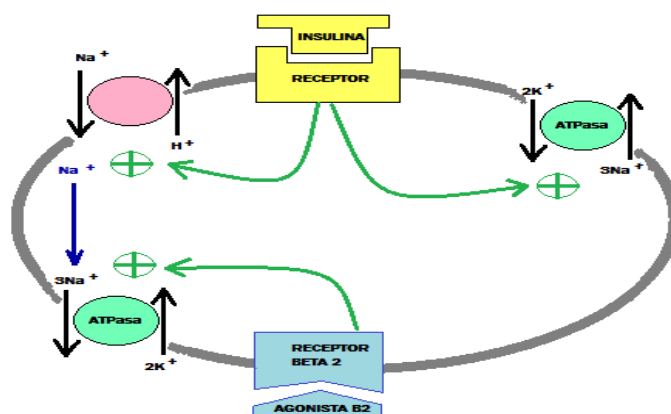
Para que exista un equilibrio entre el potasio que se ingiere y el que se elimina se pueden considerar dos mecanismos para la regulación del potasio en el

organismo; un mecanismo extrarrenal de acción rápida, en minutos, que se produce por desplazamientos transcelulares y el control producido por la función renal, de acción más lenta y que necesita varias horas para equilibrar las cifras de K alterado (Bia y DeFronzo, 1981; Rosa et al., 1992; Crook, 2012; Palmer, 2015).

Dado que el riñón es el órgano principal que va a actuar en la regulación del potasio y que su funcionamiento está íntimamente ligado al equilibrio de este elemento, veremos cómo en la mayoría de los casos de hiperpotasemias la función renal es de la mayor importancia.

### ***Mecanismo extrarrenal***

Supone la entrada de K al interior celular de tejidos extrarrenales y está mediado por la insulina y por las catecolaminas beta-adrenérgicas. La insulina al unirse a su receptor en la membrana celular produce una hiperpolarización de la membrana que activa la bomba Na-K-ATPasa facilitando la entrada del K al interior celular (Figura 3). Las catecolaminas beta2 al unirse también a su receptor, convierten ATP en AMPc que activará también la bomba Na-K (Osorio y Linas, 2004). También es importante tener en cuenta la gran capacidad que tienen las células del epitelio del colon para secretar potasio, que será un mecanismo compensatorio cuando la eliminación renal de K este disminuida (Hayslett, 1987; Raff y Levitzky, 2013).



**Figura 3: Mecanismo extrarrenal de regulación del potasio**

Fuente: Elaboración propia

## ***Mecanismo renal***

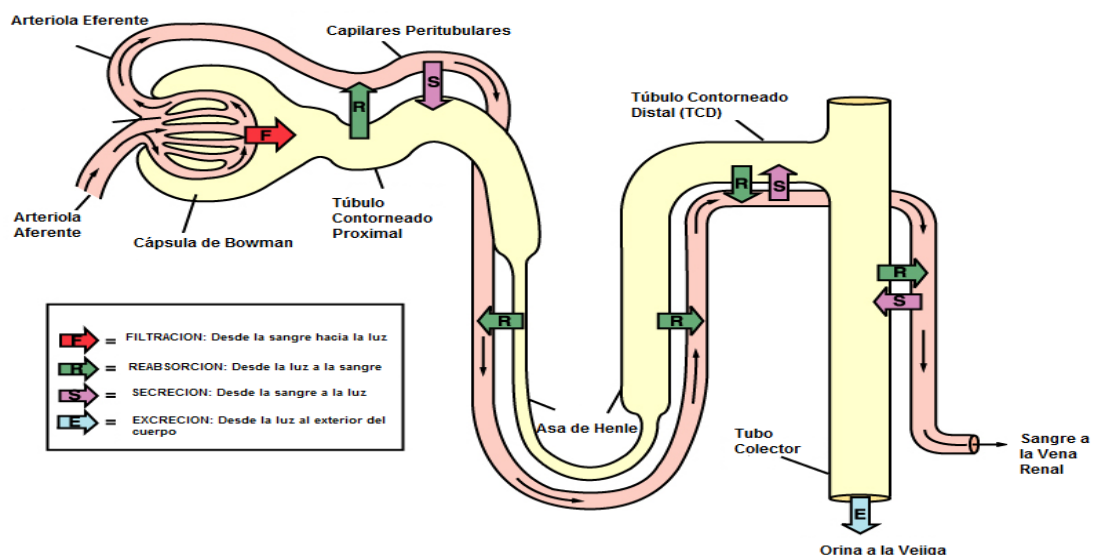
Para comentar este mecanismo, previamente se hará una breve exposición de la estructura de la nefrona y sus partes, dado que es la zona más importante para la realización de la función renal.

La función renal es una de las más importantes en el organismo ya que se encarga de depurar y eliminar gran parte de los residuos del organismo procedentes de los diferentes procesos bioquímicos. Por otra parte, sirve de conexión a través de los vasos sanguíneos con otras funciones tan fundamentales como la cardiorrespiratoria. Aunque, probablemente la labor más importante que realizan los riñones es el control y regulación del contenido de agua y minerales del cuerpo.

Silverthorn (2008), entre otros autores, señala que para mantener la homeostasis del organismo hay que tener en cuenta seis aspectos fundamentales que comentamos a continuación.

- La regulación de la cantidad de líquido extracelular (LEC) y de la presión arterial, son responsables de mantener el flujo sanguíneo, de ahí la relación directa entre las funciones renales y cardiovasculares.
- Mantenimiento de las concentraciones de minerales (sodio, potasio, calcio,...), ingeridos a través de la alimentación y eliminados mediante la orina.
- Regulación del pH, los riñones intervienen mediante la eliminación o retención de  $H^+$  o  $HCO_3^-$ .
- Regulación de la osmolaridad, que tiene un valor de alrededor de 290 mOsm, que básicamente se controla con la concentración de agua y minerales con mecanismos variados como la sed.
- Excreción de desechos, procedentes del metabolismo, fármacos y otras sustancias extrañas y toxinas, como son la creatinina, urea y ácido úrico.
- Producción de sustancias como hormonas, vitamina D3 o aldosterona.

El riñón está acompañado por las arterias renales, ramas de la aorta abdominal, las venas renales, que van a la vena cava inferior y por los nervios y vasos linfáticos y el uréter. El volumen circulatorio en los riñones es del 20-25% del cardíaco total, a los riñones llegan alrededor de 400 litros de sangre al día produciéndose entre 1,5 y 2 litros de orina (Guyton, 2011; Mezquita et al., 2011; De Miguel et al., 2015).



**Figura 4: Estructura y funcionalidad de la nefrona**

Fuente: Silverthorn, 2008

Las nefronas, unidades funcionales del riñón, están dispuestas en capas formando una red de túbulos microscópicos, siendo su cifra aproximada de un millón de ellas (Brenner, 2004). Cada zona de los túbulos tiene una estructura histológica diferente y desempeña una función concreta y lleva paralelo a su recorrido un capilar peritubular. En la Figura 4 se observan los distintos constituyentes de la nefrona según Silverthorn (2008), a los que se hará referencia en los comentarios sobre los procesos que se realizan en la nefrona, en la cual se llevan a cabo cuatro procesos físico-químicos que se tratan a continuación y que son: filtración, reabsorción, secreción y excreción

### **Filtración**

La sangre entra por la *arteriola aferente* que se divide en una red de capilares, llamada *glomérulo*, donde se filtra la sangre, creando el *filtrado glomerular* (FG) que entra en la nefrona a través de la *Cápsula de Bowman*. La sangre filtrada sale a través de la *arteriola eferente* continuando por los capilares peritubulares (Figura 4). Las sustancias filtradas son las de bajo peso molecular: el agua, algunos aminoácidos, glucosa, sales minerales y sustancias nitrogenadas de desecho como urea, creatinina, ácido úrico y amoníaco. No son filtradas las de alto peso molecular como proteínas, lípidos y las células sanguíneas. Los riñones filtran alrededor de



125 ml/min, lo que hace un total de 180 litros al día (Aljama et al., 2008). La *mácula densa* tiene la función de reconocer la composición y el volumen de la orina que sale del asa de Henle y mediante un sistema de retroalimentación actúa sobre la arteria aferente variando su calibre, lo que afectará al volumen del filtrado glomerular.

La presión glomerular estará condicionada por un aumento de flujo de sangre a través del glomérulo, por aumento de la PA sistémica o por contracción de la arteriola eferente, que puede ocurrir por estímulo simpático o del sistema renina/angiotensina, lo que producirá un aumento del filtrado glomerular.

### **Reabsorción**

En este proceso volverán a la sangre más del 99% de los componentes que han sido filtrados pero que son necesarios, como el agua, minerales y glucosa. Desde el FG pasan por las diferentes porciones del túbulo regresando nuevo a la sangre, por los *capilares peritubulares*. La reabsorción se produce en distintas zonas del tubo nefronal y por distintos mecanismos de transporte (Figura 4).

*Túbulo proximal:* Se reabsorben una mayoría de solutos, aproximadamente un 60% de agua, sodio, potasio, cloro y calcio, 90% de bicarbonato y casi toda la glucosa y aminoácidos. De los 180 L/día filtrados saldrán 54L/día. Su función es la reabsorción de grandes volúmenes (aprox. 70%) de líquido isosmótico (300 mOsm).

*Asa de Henle:* Se reabsorbe más solutos que agua hasta el 90% del filtrado, hasta llevar a 18 L/día de líquido hiposmótico.

*Túbulo distal:* La reabsorción se produce en menor volumen, pero es el proceso que va a determinar la regulación del equilibrio hidrosalino, mediado por procesos hormonales.

*Túbulo colector cortical:* En esta zona actúa la aldosterona, produciendo reabsorción de sodio y agua, el sodio se intercambiará con el potasio e hidrogeniones. En situaciones de depleción o eliminación hidrosalina, como una diarrea aguda, se estimulará el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produciéndose aldosterona que retiene  $\text{Na}^+$  y agua y elimina  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ , pudiéndose producir alcalosis e hipopotasemia (Lovesio et al., 2005; Guyton, 2011). Por tanto, la eliminación renal de potasio dependerá muy directamente de la concentración de sodio en túbulo distal.

*Túbulo colector.* En esta zona se produce la reabsorción de agua por acción de la ADH (Hormona antidiurética).

### **Secreción**

Es la transferencia de moléculas procedentes de la sangre hacia la luz tubular, siendo un proceso de transporte más selectivo. Se da principalmente en las zonas terminales del túbulo, distal y colector y su utilidad radica en el control de la homeostasis de potasio e hidrogeniones (Cardinali y Dvorkin, 2003; Thomas y Kumar, 2008).

### **Excreción**

La orina es el resultado de todos los procesos anteriormente descritos y tiene muy poco parecido al líquido procedente del FG. Es importante tener en cuenta que la cantidad de agua y minerales son muy variables y dependerán de los aportes, necesidades y del estado del cuerpo.

La tasa de filtración glomerular (FG) es un valor importante que dará idea del estado de la funcionalidad renal y se define como el volumen de sangre que es filtrado por el glomérulo por unidad de tiempo. El valor medio es de 125 ml/min o 180 L/día, esto significa que el volumen sanguíneo da se filtra unas 2,5 veces/hora o pasa 60 veces por el riñón al día. Es un valor que será determinante en la valoración clínica de la función renal (Anderson y Brenner, 1986; Brenner, 2004; Silverthorn, 2008).

Una vez vistos los procesos que intervienen en la función renal, se tratará el mecanismo renal de regulación del potasio.

Se realiza principalmente por procesos de reabsorción y secreción en la zona tubular. Tras el filtrado del total del potasio contenido en la sangre arterial, más del 50% es reabsorbido de forma pasiva en la zona final del túbulo contorneado proximal. El tramo descendente del Asa de Henle es una zona donde se produce una gran secreción de K al fluido tubular y en la zona ascendente se produce una gran reabsorción de forma activa, por lo que al final del túbulo contorneado distal

solo se mantiene en el líquido tubular entre un 10-15% del potasio filtrado inicialmente en glomérulo.

Ya en la zona del tubo colector, se produce una secreción de potasio por parte de las células corticales y medulares externas del tubo colector y una reabsorción por las células intercaladas medulares (Giebisch, 1998). Hay también un mecanismo de retroalimentación, en estados de gran pérdida de K, por el que se aumenta la reabsorción y entra en las células medulares del intersticio, éstas vuelven a secretarlo en la zona descendente del asa de Henle. Este proceso se encarga de minimizar una masiva pérdida urinaria de K o de eliminarlo durante estados de excesos de potasio.

De un valor medio de 600-700 mEq filtrados al día, su excreción urinaria puede estar en aproximadamente 90 mEq diarios, alrededor del 30% del filtrado inicialmente (Brenner, 2004; Osorio y Linas, 2004).

Un hecho de la mayor importancia es la influencia del control hormonal y de la presión arterial. Mediante los procesos renales, se ejerce el control de la presión arterial además del equilibrio hidroelectrolítico y esto se lleva a cabo mediante mediadores hormonales y señales nerviosas que actúan modificando la filtración o la reabsorción.

### *Sistema Nervioso Simpático*

Las fibras simpáticas conectan con las arteriolas aferentes y eferentes, ejecutando el control de su calibre, la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos que se encuentran en músculo liso vascular producirá vasoconstricción, reduciendo la FG aumentando la volemia y la presión arterial. Este efecto es más patente cuando hay disminuciones grandes de la presión arterial, como en hemorragias o deshidrataciones graves, situaciones en las que la vasoconstricción arteriolar producida por el sistema simpático, lleva a una disminución del flujo sanguíneo renal y de la FG de forma rápida y adaptativa para conservar la volemia. Este efecto habrá que tenerlo en cuenta en el análisis de los medicamentos que actúan bloqueando o activando los receptores alfa-adrenérgicos del sistema simpático (Silverthorn, 2008; De Miguel et al., 2015).

### Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina

La ADH se encarga de modificar la permeabilidad de las células del túbulo distal y del tubo colector facilitando la reabsorción de agua provocando que el cuerpo retenga agua, funciona paralelamente al estímulo de la sed. Actúa sobre unos poros específicos para agua llamados acuaporinas, produce un efecto escalonado para que el organismo concentre la orina en función de las necesidades del momento. Los principales estímulos que controlan la secreción de la vasopresina son, la osmolaridad plasmática, se activan por encima de 280 mOsm y estimulan la liberación de la hormona; el volumen sanguíneo, cuando disminuye de un valor umbral se libera vasopresina para tratar de mantenerlo, y la presión arterial, que al disminuir hace que se libere (Guyton, 2011).

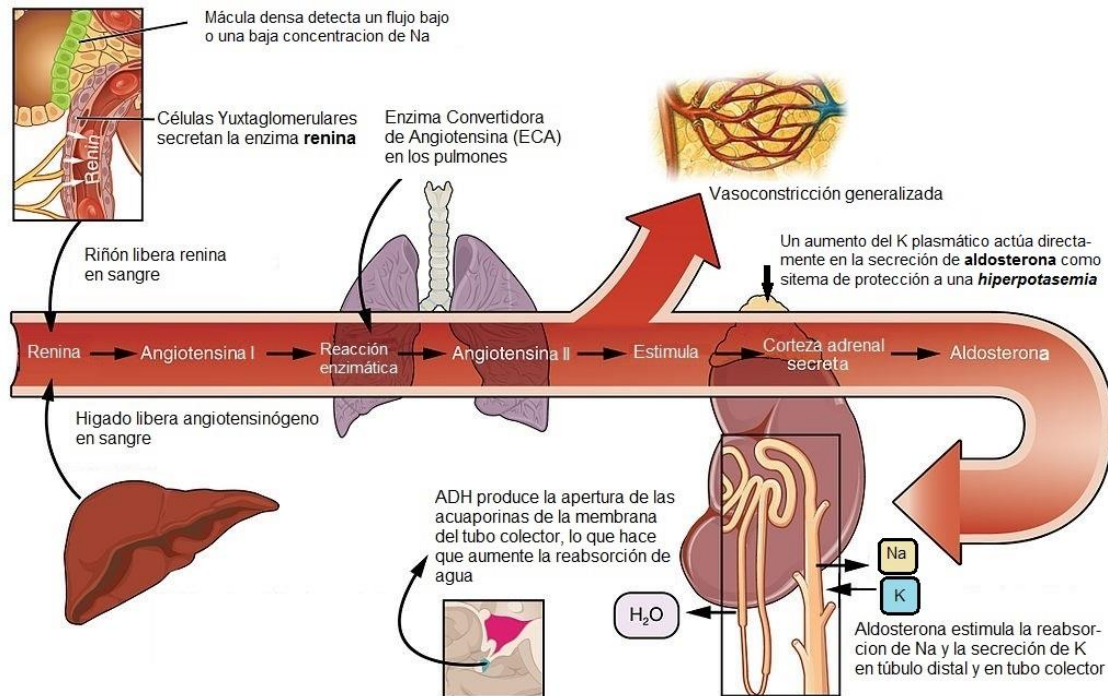
### Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Es una vía compleja formada por múltiples pasos y cuyo fin principal es mantener la presión arterial además del volumen y osmolaridad plasmáticas. El estudio de esta ruta es fundamental de cara a conocer los mecanismos del balance de potasio en el organismo y su importancia también radica en ser un punto de acción de múltiples fármacos antihipertensivos que serán estudiados y que en su mecanismo de acción pueden alterar el balance del potasio en el organismo (Bakris et al., 2000; Iglesias et al., 2002).

Los dos estímulos primarios que controlan la secreción de aldosterona son, el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular y la disminución de la presión arterial, estas señales actúan produciendo la liberación de aldosterona (Silverthorn, 2008; Khosla et al., 2009).

Se iniciará el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuando las células de la mácula densa detectan un flujo sanguíneo bajo o una baja concentración de sodio o alta de potasio, dará una señal para producir la secreción de la enzima renina, la cual activa la proteína inactiva angiotensinógeno en angiotensina I, ésta mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA) produce la angiotensina II que al llegar a la glándula suprarrenal sintetiza y libera la aldosterona (Laso, 2005; Makani et al., 2013). La acción de la aldosterona en el

túbulo distal producirá un aumento en la reabsorción de sodio y secreción de potasio. Esto conduce a una serie de efectos, en la Figura 5, para incrementar la presión arterial; la retención de  $\text{Na}^+$ , aumenta la osmolaridad, la cual estimula la sed que produce un aumento de la ingestión de agua y por tanto del volumen plasmático.



**Figura 5: Mecanismo del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)**  
Adaptada de Silverthorn (2008)

Además, la Angiotensina II tiene efectos sobre el equilibrio de líquidos corporales y de la tensión arterial, independientemente de su función estimuladora de aldosterona, siendo una sustancia fundamental en la integración de los sistemas renal y cardiovascular (Anavekar et al., 2004; Go et al., 2004).

## **1.2. HIPERPOTASEMIA**

### **1.2.1. Consideraciones generales**

En la regulación del potasio corporal intervienen los factores que modifican la relación entre el potasio extra e intracelular y los que alteran su eliminación, principalmente mediante la vía renal. Por ello, la mayoría de las veces el problema en su regulación deriva de un trastorno de la función renal, si bien puede haber otras causas que trataremos más adelante.

Estas alteraciones pueden ser de dos tipos, las que dan lugar a un defecto de potasio, llamadas hipopotasemias, y las que producen un exceso del mineral o hiperpotasemias (Camargo, 2013).

La hipopotasemia se caracteriza por una concentración inferior a 3,5 mEq/L de potasio en sangre y su causa principal es una pérdida excesiva de potasio por diversos factores como son un exceso de insulina, fármacos diuréticos de asa, pérdidas fisiológicas por vómitos o diarreas, o alteraciones hormonales como pueden ser una hipersecreción de aldosterona (hiperaldosteronismo) o un Síndrome de Bartte. En este trabajo no se va tratar la hipopotasemia, ya que esta alteración electrolítica reviste menor gravedad que la hiperpotasemia (Sequera et al., 2012; Ceballos et al., 2014).

La hiperpotasemia es un trastorno que se produce cuando se elevan los valores de potasio en sangre superando los 5 mEq/L, aunque generalmente no se producen alteraciones hasta que la concentración de potasio supera los 5,5 mEq/L. Recordemos que la proporción del potasio en el líquido extracelular equivale aproximadamente al 2% del contenido total en el organismo; pequeñas variaciones de este valor van a generar importantes desajustes con la posibilidad de ocasionar graves consecuencias para el organismo (Harrison, 2002; Bonafont y Rivas, 2005).

Los episodios de hiperpotasemia, difícilmente van a ocurrir en personas sanas, con una función renal en general normal, incluso aunque la ingesta de alimentos ricos en potasio sea muy alta (OMS, 2012; Malta et al., 2015; Palmer y Clegg, 2016). Cuando suceden, pueden llegar a ocasionar porcentajes de mortalidad muy elevados (Stevens y Dunlay, 2000).

Diferentes autores clasifican las hiperpotasemias en leve, moderadas o grave, en función del contenido de potasio en sangre; de ellos, hemos considerado los que se incluyen en el Cuadro 1; en él se ha tenido en cuenta a Levinsky (1966) considerado unos de los primeros en establecer esta clasificación, hasta Humera et al. (2012), que hace referencia a los valores que actualmente son los más utilizados.

**Cuadro 1. Clasificación de las hiperpotasemias en función del contenido de potasio en sangre (mEq/L), según distintos autores**

<b>Autor/Año</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
Levinsky, 1966	< 6,5	> 6,5 – 8,0	> 8,0
Rodés, 1997	5,5 – 6,5	6,6 – 7,5	> 7,6
Moffat et al., 2009	< 6,5 independiente de cambios en ECG < 6,0 Cambios en ECG		> 6,5 independiente de cambios en ECG > 6,0 Cambios en ECG
Húmera et al., 2012	> 5,5 – 6,0	> 6,1 – 6,9	> 7,0

De los valores que se recogen en el Cuadro 1, se aprecia que cuanto más moderna es la clasificación, menores son los valores considerados de hiperpotasemia en los estadios moderado y grave, de lo que se podría deducir que el aumento de su incidencia y gravedad que se ha producido durante los últimos años, probablemente por el aumento en el consumo de fármacos inductores y el incremento de la población de edad avanzada, son algunas causas que han contribuido a reclasificar las hiperpotasemias, considerando niveles más bajos de potasio plasmático.

Los diferentes tipos de hiperpotasemia tienen en cuenta la gravedad del problema o la forma en que se manifiesta, que puede ser de forma crónica o súbitamente. Así, podemos tener en cuenta la asintomática, en estadios leves y moderados y la grave, sintomática, que en estadios severos dará lugar a síntomas y signos; sus efectos tóxicos y por tanto la gravedad dependerán de la rapidez del incremento de la potasemia, del equilibrio acido-base y de la concentración plasmática de calcio (Charytan y Goldfarb, 2000).

Autores como Perazella (2000), indican que un 10% de individuos pueden presentar, en determinadas situaciones, concentraciones superiores a 5,3 mEq/L en forma de hiperpotasemia crónica que permanecería asintomática durante mucho tiempo, lo cual supondrá un riesgo oculto que en un momento dado podría desencadenar un episodio grave.

Una vez considerados los valores normales y los responsables de la aparición de hiperpotasemia, debemos prestar atención a las causas principales de su aparición; dichas causas pueden deberse a: edad avanzada, una alteración renal o a otras circunstancias como la influencia de determinados medicamentos, que vamos a comentar más adelante. De forma general, hay que referirse a una disminución de la eliminación renal o a un aumento de la liberación del potasio intracelular, que se va a comentar de forma breve, para, posteriormente, tratar de algunas patologías más destacadas en relación a la aparición de hiperpotasemia (Cerdán y Domínguez, 2002; Harrison, 2002; Osorio y Linas, 2004; Palmer, 2004; Camargo, 2013).

En primer lugar, se tratará la disminución de la eliminación de potasio. En ello es importante recordar que la función renal es la principal vía de eliminación y mantenimiento del equilibrio del potasio plasmático y su fallo o su bloqueo supone hasta un 75% de los casos de hiperpotasemias graves (Moffat et al., 2009). Algunos problemas como insuficiencia renal crónica o aguda, disfunción tubular distal, mieloma, lupus, trasplante renal, amiloidosis, drepanocitosis u otras circunstancias como Enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, hipoaldosteronismo hiporreninémico, acidosis tubular renal, son factores que pueden influir en el agravamiento del problema (Alappan et al., 1996; Einhorn et al., 2009; Palmer, 2010).

Un aumento de la liberación del potasio intracelular se producirá por una excesiva salida de potasio desde el espacio intracelular, donde su contenido es muy alto, al espacio extracelular. En general, son situaciones poco comunes pero es importante conocerlas por la enorme gravedad que pueden suponer (Bonafont y Ribas, 2005; Hollander-Rodríguez y Calvert, 2006).

Se puede tratar, como en el caso anterior, de una alteración de la función renal como lisis celular debida a traumatismos, quemaduras, lisis tumoral, rabdomiolisis, hemólisis, a acidosis metabólica, a déficit de insulina e hiperglucemia



grave, o al uso de determinados medicamentos (Montoliu y Revert, 1985; Hernández, 1997; Sarafidis, 2015).

Respecto a la influencia de los medicamentos en la aparición de hiperpotasemia se tratará más ampliamente en un capítulo específico.

Una vez consideradas de forma general las causas de aparición de hiperpotasemia, nuevamente de forma breve se expondrán algunas de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y tratamiento.

En relación a las manifestaciones clínicas, una modificación de la concentración de potasio, puede dar lugar a alteraciones de la polarización de las membranas celulares, siendo las más graves las que afectarán a las células del tejido cardiovascular y del tejido muscular (Hernández et al., 1997; Bonafont y Ribas, 2005; Carvajal et al., 2008).

Sobre la función muscular, sus efectos consisten en parestesia, debilidad muscular, dificultad de caminar, fatiga y puede llegar a parálisis flácida. Sobre la función cardíaca, que puede suponer la alteración más importante, se producen palpitaciones, bradicardia sinusal, ritmos lentos, taquicardia ventricular que puede ser fatal, fibrilación ventricular y asistolia. Otras manifestaciones pueden ser náuseas, cólico intestinal, diarrea e incluso parálisis de músculos respiratorios (Cerdán y Domínguez, 2002; Gross et al., 2004; Faur et al., 2013; Díaz et al., 2015).

Para el diagnóstico de la hiperpotasemia, los valores analíticos obtenidos en el laboratorio son fundamentales. El valor de potasio sérico por sí mismo no va a proporcionar un valor significativo si este no se relaciona con la función renal del paciente; por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor tolerancia a la hiperpotasemia (Sequera et al., 2012). Aparte del valor de potasio sérico en el momento en que se detecta la hiperpotasemia, es preciso tener en cuenta los valores anteriores, si es posible, ya que una variación brusca es tan importante como el valor en sí mismo. Por ejemplo, no es tan importante el caso de un paciente con insuficiencia renal crónica con un contenido de potasio previo de 6 mEq/L, que aumentó a 6,3 mEq/L, como el de un paciente normal con un K sérico de 4,9 que aumenta a 6 mEq/L (Moffat et al., 2009). Para su diagnóstico y confirmación también se tiene en cuenta la excreción urinaria de potasio en una muestra de orina de 24 horas.

Surawicz et al. (1967) y Moffat et al. (2009) posteriormente, comentan que, dado que se pueden producir alteraciones que se reflejarán en el electrocardiograma (ECG), sería conveniente hacer esta revisión.

Una vez diagnosticada la hiperpotasemia, ha de tratarse de forma rápida y eficaz. Los valores de potasio en plasma elevados, junto con alteraciones en el registro de ECG, se consideran una situación de emergencia, y normalmente requieren un tratamiento en el ámbito hospitalario, incluso en los servicios de urgencia (Camargo, 2013; Ceballos et al., 2014).

### **1.2.2. Patologías favorecedoras o desencadenantes**

Ya se ha comentado que la principal causa de una hiperpotasemia está relacionada con la patología renal, pero a continuación se tratarán algunos aspectos de ésta y otras patologías; entre ellas, algunas que pueden repercutir en el funcionamiento del riñón o requerir medicación que pueda inducir este problema, como son la enfermedad cardiovascular (ECV), en especial la hipertensión arterial, y la diabetes (Jabary et al., 2006).

#### *1.2.2.1. Patología de la función renal*

Existen diferentes tipos de patología renal, como son la insuficiencia renal aguda (IRA) y la crónica, las enfermedades glomerulares, los defectos tubulares o los cálculos renales, y nos interesan algunos aspectos de la enfermedad renal crónica, para conocer sus biomarcadores, su extensión en la población y su relación con otras patologías crónicas y prevalentes, ya que ésta es principal causa en la aparición de una hiperpotasemia (Ramos y Cruz, 2000; Jain et al., 2014).

La Fundación Nacional Americana del riñón definió en 2002 la Enfermedad Renal Crónica (ERC), como el daño renal o presencia de un filtrado glomerular (FG) disminuido durante un periodo superior de tres meses, también se definía la insuficiencia renal (IR), cuando la  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y en el Cuadro 2 se detallan los diferentes estadios de la ERC (K/DOQI, 2002). La guía KDIGO incluyó dos modificaciones, que fue dividir el estadio 3 en 3A y 3B, debido que al aumento de evidencia científica indicaba que en  $FG < 30$  el riesgo de mortalidad y eventos

cardiovasculares aumentaban considerablemente. La segunda fue incluir la valoración de la albuminuria por su importancia diagnóstica reconocida en el daño renal y cardiovascular.

**Cuadro 2. Clasificación de la ERC según las guías K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002) y modificada por KDIGO (2013)**

<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	Riesgo aumentado ERC	> 60 con factores riesgos
<b>1</b>	Daño renal con FG normal	> 90
<b>2</b>	Daño renal y ligero descenso del FG	60-89
<b>3A</b>	Descenso ligero - moderado del FG	45-59
<b>3B</b>	Descenso moderado del FG	30-44
<b>4</b>	FG gravemente disminuida	15-29
<b>5</b>	Fallo renal	< 15 ó diálisis

En el Cuadro 2, se definen una serie de factores de riesgo, que corresponden al estadio 0 que son: edad avanzada, HTA, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis renal, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de medicamentos nefrotóxicos, historia familiar de ERC, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, raza afroamericana y bajo nivel educativo y social

La K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) fue la primera guía clínica de consenso publicada, que definió la insuficiencia renal y clasificó la ERC en estadios, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. Todas las guías posteriores incluyendo la guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) con sus modificaciones, han incorporado la definición de ERC, como la presencia durante más 3 meses de FG inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, independientemente del diagnóstico clínico o en presencia de lesión renal o indirectamente en presencia de albuminuria. La persistencia de una FG < 60, durante al menos 3 meses, se estableció para distinguirla de una patología crónica (Martínez et al., 2012).

El Documento de Consenso de SEN-SemFYC sobre la ERC acepta también esta clasificación y definición (Alcazar et al., 2008). También en el Documento de Consenso sobre la ERC, realizado por 10 sociedades científicas médicas españolas han avalado esta clasificación, considerando también el factor de la albuminuria (Martínez et al., 2012). La Guía NICE (National Institute for Health Care Excellence) del Reino Unido también ha incorporado esta clasificación de la enfermedad renal (Crowe et al., 2008).

La ERC se produce por un deterioro progresivo del riñón y una pérdida de funcionalidad lenta e irreversible del número de nefronas; las restantes tratarán de reemplazar la función de las dañadas, produciéndose, en un primer momento, una hiperfiltración y con ella una hipertrofia glomerular, que conducen al aumento en la destrucción de las nefronas restantes. Esto trae consigo un deterioro ya constante de la capacidad de filtración del riñón y por ello, se irán acumulando en la sangre desechos no eliminados, produciéndose un aumento de las concentraciones de urea o BUN (nitrógeno ureico en sangre), de creatinina y una disminución del aclaramiento de creatinina y de la FG (Martínez et al., 2012).

La ERC marca el progresivo deterioro del riñón, con unos estadios en los que van aumentando el número de manifestaciones clínicas. Sigue un patrón constante que depende de la causa de la enfermedad, en la cual se incluyen los factores de riesgo, antes citados, y la evolución del propio paciente. Según se va produciendo una función renal más deficiente menor será el control en la regulación de los electrolitos, entre ellos el potasio (López et al., 2001).

La edad es una de las causas principales de este deterioro, por lo que se prevé un incremento de la patología renal, ocasionado por el aumento de la longevidad de la población. De hecho, la función renal va disminuyendo con la edad a un ritmo de caída de la FG en aproximadamente  $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  por década, a partir de los 40 años, debido a la pérdida de nefronas (Alcázar et al., 2008; Martínez et al., 2012). Otros trabajos marcan una caída anual de la FG de  $0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (Rowe et al., 1976; Olivares et al., 2003; Górriz y Beltrán, 2011).

A pesar de este deterioro, la capacidad de funcionamiento renal puede mantener la regulación del potasio hasta límites muy bajos, pero conviene tener en cuenta que, en la población de edad avanzada, cualquier otro factor de riesgo puede desequilibrar esta situación aumentando el riesgo de la hiperpotasemia.

Otras patologías relacionadas con la enfermedad renal, son la enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la hipertensión, y la diabetes, de hecho, en España, son las dos primeras causas de ERC y entrada en diálisis crónica (Jabary et al., 2006).

Algunos organismos recomiendan realizar pruebas de detección precoz de ERC en pacientes con diabetes, hipertensos, antecedentes familiares con enfermedad renal y mayores de 60 años mediante FG y proteinuria (National Kidney Foundation, 2016). La European Society of Hypertension (2013), recomienda realizar una prueba de cribado en esta población mediante detección de albuminuria, por ser temprana, fácil y económica. La albúmina es la primera proteína que se pierde al haber un daño en la membrana glomerular, por su tamaño y carga negativa, por tanto, es un marcador importante de la función renal (Mancia et al., 2013).

Se estima que la progresión de la ERC puede llegar a alcanzar cifras tan importantes como del 40% de la población e incluye en este grupo a la población mayor de 60 años, pacientes con HTA, diabéticos y personas con un historial familiar de enfermedad renal (Dirks et al., 2005; Coresh et al., 2007; National Kidney Foundation, 2016).

Los datos de prevalencia en España de la enfermedad renal se situaban en torno al 13% (Otero et al., 2005). Posteriormente en el estudio EPIRCE realizado para conocer la prevalencia de la ERC en España estimó que el 10% de la población adulta padecía algún grado de ERC, siendo la prevalencia del 6,8% en la población adulta, aunque con diferencias según la edad, 3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años (Otero et al., 2009).

#### 1.2.2.1.1. Valoración y conocimiento de la función renal

Una de las formas más importantes para conocer el nivel de la función renal, es a través de los valores analíticos obtenidos en el laboratorio, que pueden indicar además la existencia otras enfermedades.

Así, en el Cuadro 3 se recogen los parámetros analíticos relacionados con la función renal

**Cuadro 3. Parámetros analíticos relacionados con la función renal**

<b>Parámetro</b>	<b>Valores de referencia</b>	<b>Observaciones</b>
Uremia	20-40 mg/dl*	Proporciona una información limitada, ya que solo se eleva cuando los riñones funcionan al 25%. No da idea de inicio y progresión de la ERC
Creatinemia	0,5-1,3 mg/dl* ♂ 0,7-1,3 mg/dl** ♀ 0,6-1,1 mg/dl**	Proporciona una información limitada, solo se eleva cuando los riñones funcionan al 50%. No da idea de inicio y progresión de la ERC. Valor de utilidad en personas mayores de 50
Albúmina en orina	Normal: < 30 mg/dl/día* Microalbuminuria: 30-299* Albuminuria clínica >300*. Cociente Albúmina/Creatinina: >30-299 mg/g (daño renal alto)*** 300-1999 mg/g (daño renal muy alto)***	Es un marcador o factor predictivo de daño renal y con el fin de evitar la evolución hacia la ERC. Indica el desarrollo de ECV Utilizada en diabéticos ya que permite detectar el riesgo de desarrollar una nefropatía diabética. Es importante su relación con los valores de FG
Calcio	8,5-10,8 mg/dl*	En ERC su cifra es inferior al límite
Fósforo	2,2-4,4 mg/dl*	En la ERC se produce un incremento de sus niveles en sangre
Potasio	3,5-5 mg/dl*	En la ERC se produce un incremento de sus niveles en sangre
Paratohormona	10-55 pg/dl*	En ER se produce un hiperparatiroidismo secundario a los bajos niveles de Ca en sangre.

\* Comité Internacional para la Normalización en Hematología (CINH), 1979.

\*\* Israni y Kasiske, 2011.

\*\*\* Martínez et al., 2012 y Levey y Coresh, 2012.

La importancia en la detección precoz del paciente con deterioro renal es tal que puede condicionar la entrada del paciente en diálisis, cuando de haberse detectado en un estadio más precoz el paciente podría haberse mantenido en el tiempo con un el tratamiento adecuado y el control del aclaramiento (Schmidt et al., 1998; Martínez et al., 2012; National Kidney Foundation, 2016). Este parámetro es especialmente interesante en pacientes de edad avanzada y con otras patologías asociadas como hipertensión o diabetes (Jabary et al., 2006).

### *1.2.2.2. Enfermedad cardiovascular (ECV)*

La relación entre la ERC y la ECV es una realidad clínica totalmente aceptada. El riñón es un endotelio especializado del sistema vascular y por tanto cualquier lesión que se produzca en él, podrá ser un marcador de lesiones en otras partes del árbol vascular, en especial en el corazón. El deterioro de la función renal produce un estado de alteración vascular que puede facilitar la aparición de lesiones del sistema cardiovascular (Chobanian et al., 2003; Sarnak et al., 2003; Anavekar et al., 2004; Go et al., 2004; Marín et al., 2006). Esta doble relación entre ambas funciones produce que, tanto el riesgo de desarrollo de ERC sea más elevado en pacientes con enfermedad cardiovascular, como que el riesgo de presentar eventos CV en paciente con ERC sea también mayor (Sarnak et al., 2003; Górriz y Beltrán, 2011).

También se ha observado que en pacientes de edad avanzada con enfermedad renal, ésta se mantiene relativamente estable, salvo que exista patología cardiovascular asociada o se consuman medicamentos nefrotóxicos, caso en que se observa una progresión más rápida de la ERC (Marín y Gorostidi, 2004).

Górriz y Beltrán (2011) denominan a esta relación entre el riñón y el corazón como el “Síndrome Cardiorrenal”, que se puede considerar como una condición fisiopatológica de ambos órganos, de manera que la disfunción primaria de uno puede dar lugar la secundaria o lesión del otro.

Marín et al. (2006) en estudios epidemiológicos ponen de manifiesto la importancia que podría suponer la relación entre enfermedad renal y ECV, que puede llegar a cifras del 50% de los pacientes con ECV presenten ER.

En un estudio realizado en España, por Grigorian et al. (2006), en el Hospital de Santiago de Compostela, sobre pacientes con IC, se vió que la prevalencia de la IR fue del 43,3%. Por ello se estableció que la relación existente entre ambas patologías la IR es un factor de predicción importante en los pacientes ingresados por IC.

Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos sobre 1004 pacientes demostró que el 27% de los pacientes ingresados IC presentan insuficiencia renal siendo los principales factores de riesgo la DM, PA > 160 mmHg y creatinemia > 1,5 mg/dl (Forman et al., 2004).

También se ha observado que el 40% de los individuos que tienen IR, presenta IC, porcentaje que se incrementa en cuanto más disminuye el valor de la función renal (Górriz y Beltrán, 2011).

La HTA es una patología muy frecuentemente asociada a la ECV y puede ser uno de los factores de riesgo en la ERC, además de estar muy presente en personas mayores.

La mayoría de trabajos que relacionan HTA con ERC, como los de Bakris et al. (2000), Weiner et al. (2004) o Da Nicola et al. (2013), se refieren a importancia de la detección temprana del comienzo de la pérdida de la función renal, para conseguir un mejor pronóstico en estos pacientes. Este factor de riesgo debe de estar muy controlado en estos pacientes, por ello es la importancia en considerar los tratamientos con medicamentos antihipertensivos como IECA o ARAII (Dirks et al., 2005; Sarnak et al., 2005; Jabary et al., 2006; Murphree y Thelen, 2010).

Por tanto, para evitar la progresión de la enfermedad renal y atrasarla lo máximo posible, uno de los aspectos a controlar de forma estricta son las cifras de presión arterial en pacientes con ERC. Estos objetivos no se deben superar 130/80 mmHg o si el deterioro es mayor con proteinuria los objetivos de PA deben de ser de 125/75 mmHg (National Kidney Foundation, 2010; Chobanian et al., 2003; Bakris et al., 2014; Xie et al., 2016).

Una consideración muy importante, es tener en cuenta la medicación utilizada para el control de las cifras de tensión arterial. Según Murphree y Thelen (2010), los fármacos de elección para el control de HTA, son los IECA y ARAII, tanto por su efecto antihipertensivo al bloquear el SRAA, como por el efecto renoprotector al disminuir también la presión glomerular y frenar así el deterioro de la función renal. Pero este tipo de medicamentos puede tener un efecto paradójico, ya que al disminuir la presión glomerular, puede disminuir la filtración, apreciándose un leve empeoramiento de la función renal (Perazella y Mahnensmith, 1997; Palmer, 2004; Mavrakanas et al., 2014).

Otro aspecto importante a considerar en relación a estos fármacos, relativo a su mecanismo de acción al inhibir el SRAA, es la tendencia a provocar un incremento de las cifras de potasio sérico. No obstante, al iniciar un tratamiento con estos medicamentos, no se recomienda suspender dicho tratamiento con una ligera disminución de la función renal (deterioro de la función renal basal < 30%) o en cifras



de potasemia inferiores a 5,5 mEq/L (Ifudu et al., 1992; Acker et al., 1998; Górriz y Beltrán, 2010).

En caso de hiperpotasemia leve (entre 5-5,6 mEq/L) algunos autores como Khosla et al. (2009), Murphree y Thelen (2010) y Palmer (2010) recomiendan manejarlas mediante el control en la ingesta de alimentos ricos en potasio y supresión de otros fármacos como AINES o diuréticos ahorradores de potasio.

En referencia a los estudios de incidencia de la enfermedad renal en pacientes hipertensos realizados en España, existen controversias en su cuantificación, desde un 12,3% del Estudio multicéntrico Laennec, realizado por la Sociedad Española de Nefrología y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, sobre prevalencia de IR en pacientes hipertensos (Marín et al., 1995) y un 33% del Estudio de IR silente en España, realizado en el Hospital de Valdecilla de Santander (Martín, 2003). El Estudio “Cuidar tu riñón”, realizado en centros de atención primaria de Madris y Valencia, sobre la influencia de la presión arterial y la edad en la ERC dio unas cifras de prevalencia del 40%, aún mayores que los anteriores estudios (Olivares et al., 2003).

#### *1.2.2.3. Diabetes*

La diabetes mellitus (DM) es la primera causa de ERC en los países occidentales, principalmente debido a un aumento de la prevalencia de la DM tipo 2 y al aumento de supervivencia de estos enfermos (Orozco y Perdiguero, 2001). La nefropatía diabética es una complicación microvascular que se produce entre el 20-30% de los pacientes con DM, por otro lado, la diabetes afecta al 33% de los pacientes con ERC (Murphree y Thelen, 2010).

El deterioro de la función renal en la diabetes es un proceso que se produce de forma progresiva y continua en el tiempo, que se manifiesta clínicamente en los 5 estadios. En un primer momento se produce un aumento en el filtrado glomerular unido a una hipertrofia renal, con un aumento del grosor de la membrana basal glomerular; posteriormente se produce la aparición de microalbuminuria y un aumento de la tensión arterial. La microalbuminuria, es el primer parámetro utilizado para su diagnóstico; más adelante se produce glomeruloesclerosis con proteinuria

(proteínas > 500 mg/día) o albuminuria (albúmina en orina > 300 mg/día). En la última fase aparece la IRC tras 7-10 años de proteinuria (Fernández et al., 1998).

Por tanto, para los diabéticos, se recomienda la determinación regular de la microalbuminuria y de otros parámetros de la función renal como la creatinina plasmática, o mejor aún el aclaramiento de creatinina, una medida de la FG, que proporcionará mejor información de la función del riñón (Montoliu y Revert, 1985; Lorenzo y Marín, 2000; Mundet et al., 2001; Jabary et al., 2006; Parving et al., 2012).

Los diabéticos con o sin microalbuminuria son un grupo de riesgo importante en el deterioro de la función renal y deben de ser controlados periódicamente, tanto en la progresión de su enfermedad, observando otras alteraciones como la retinopatía, neuropatías, ECV o dislipemias, como con un control estrecho de la tensión arterial y sobre todo con un control estricto de su glucemia, fijando objetivos de hemoglobina glicosilada <7% (American Diabetic Association, 2008). Estas medidas deben contribuir a frenar o retrasar la aparición de la nefropatía y su progresión hacia la IRC (Orozco y Perdiguero, 2001). El adecuado control de la presión arterial puede reducir la mortalidad en diabéticos con nefropatía en cifras del 45 al 94%. Las cifras recomendadas de presión arterial en adultos deben de ser menores de 130 / 80 mm Hg. Los documentos de consenso más importantes recomiendan medidas de cambio de estilo de vida, como pérdida de peso, reducción de ingesta de sal y alcohol y práctica regular de ejercicio físico (Zandbergen et al., 2003; American Diabetes Association, 2008).

Como se ha visto, la enfermedad renal y su asociación con otras patologías, constituyen un aspecto muy importante y suponen factores de riesgo en la aparición de una hiperpotasemia grave, por ello el farmacéutico al ser agente sanitario, debe de conocer todos estos conceptos e intervenir activamente en la prevención de la aparición de hiperpotasemia.

### 1.3. NOTAS INFORMATIVAS DE LA AEMPS

Las alertas sobre medicamentos y su seguridad constituyen un foco de atención en el que se centran investigadores y agencias de medicamentos. En relación a la existencia de medicamentos inductores de hiperpotasemia, López (2009), López et al. (2014) y López et al. (2016), entre otros autores, han realizado algunos estudios en los que se realiza una primera aproximación a los mismos.

Pero la importancia del manejo seguro de los medicamentos nos conduce a resaltar los estudios y recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La AEMPS, ante determinadas alertas sobre un medicamento concreto, realiza investigaciones y emite documentos basados en evidencias, que le permiten establecer recomendaciones elaborando las denominadas notas informativas (NI). Dichos documentos no son estáticos, sino que se revisan y actualizan. Se trata de estudios sobre eficacia y seguridad de medicamentos, entre otros temas, que son enormemente útiles en la práctica diaria. Las notas informativas son documentos concretos basados en publicaciones internacionales y en las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en los que, además de la orientación sobre el uso de un medicamento, se recogen las principales referencias bibliográficas utilizadas (Eleta y Marauri, 2011).

Estos documentos van dirigidos a profesionales sanitarios y se divulgan a través de publicaciones de la propia AEMPS, su página web o a través de artículos de colegios profesionales (Canosa, 1992; Laporte y Tognon, 2007; Lázaro, 2008; Ministerio de Sanidad, 2013).

La AEMPS es un organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, creado en 1997 con el fin de controlar los procesos de los medicamentos en España. Actualmente trabaja coordinadamente con la EMA.

La AEMPS, como comentamos, elabora y publica notas informativas sobre medicamentos y productos sanitarios en España que se agrupan en ocho tipos según el tema relacionado con los medicamentos, que mencionamos a continuación.

Grupo 1: Elaboradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH), son informativas sobre autorizaciones de comercialización de nuevos medicamentos.

Grupo 2: Defectos de Calidad de medicamentos: Constituyen las Alertas farmacéuticas de retirada y son debidas a la detección de un defecto en la composición, forma farmacéutica, material de acondicionamiento o de contaminación. Son comunicadas por la industria, autoridades sanitarias, oficinas de farmacias o incluso ciudadanos. Van dirigidas a farmacéuticos de oficina de farmacia, servicios farmacéuticos, distribución y otro personal sanitario.

Grupo 3: Investigación clínica: Son herramientas como bases de datos y cuestionarios para la obtención de datos en investigación.

Grupo 4: Medicamentos a base de plantas medicinales, son las referidas a estos medicamentos.

Grupo 5: Medicamentos ilegales: Información de venta ilegal de medicamentos o productos como complementos alimenticios, que puedan suponer riesgo para la salud.

Grupo 6: Problemas de suministro de medicamentos: Información sobre los desabastecimientos y las medidas para resolver las situaciones que estos ocasionan.

Grupo 7: Situaciones de seguridad de medicamentos: Suponen revisiones de riesgos asociados a medicamentos comercializados, en base a las últimas informaciones clínicas disponibles. Avisan sobre precauciones, contraindicaciones o reacciones adversas que puedan presentarse con relativa frecuencia.

Grupo 8: Vacunas, la información de actualidad referente a las mismas.

De todos ellos, el que nos interesa en este momento es el Grupo 7.

Desde el año 2011 hasta el 2014, se publicaron en España 99 notas informativas correspondientes al grupo 7, de seguridad de medicamentos. Cuatro de ellas se referían al aumento del riesgo de aparición de alteraciones graves por hiperpotasemia provocadas por la utilización de medicamentos con la capacidad de inducción de este trastorno, que se recogen en el Cuadro 4.

**Cuadro 4. Notas Informativas sobre medicamentos inductores de hiperpotasemia publicadas por la AEMPS**

Referencia Fecha	Título	Medicamentos asociados	Patologías	Principales recomendaciones
MUH (FV), 22/2011 4/nov/2011	Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia	IECA ARA-II AINE Beta- bloqueantes	Insuficiencia Cardiaca (ICC) HTA >80 años IR	Vigilar y controlar el potasio sérico y creatinina en pacientes ICC que reciben espironolactona. Controlar las dosis de espironolactona en ICC (no debe superar 50 mg/día). Evitar el uso asociado de diuréticos ahorradores de potasio, amilorida y eplerenona y drospironona. Evitar el uso de suplementos de potasio con niveles de potasio sérico >3,5 mmol/L. Precaución en la combinación de IECA, ARA-II, betabloqueantes, AINES por hiperpotasemia.
MUH (FV), 28/2011 23/dic/11	Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): Revaluación del balance beneficio-riesgo	IECA ARA-II	Diabetes 2 IR ECV	No prescribir aliskireno a diabéticos en tratamiento con IECA/ARA-II. Suspender aliskireno a diabéticos con IECA/ARA-II. No suspender aliskireno sin consultar con su médico.
MUH (FV), 3/2012 17/feb/12	Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): Conclusiones de la revaluación del balance beneficio-riesgo	IECA ARA-II	Diabetes 2 IR	Aliskireno asociado a IECA/ARAII contraindicado en diabéticos II e IR. Resto pacientes, no recomendable por riesgo de hiperpotasemia.
MUH (FV), 6/2014 11/abr/14	Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina- angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso	IECA ARA-II Aliskireno	IR Diabetes 2 (con nefropatía diabética)	No recomendar el uso combinado de IECA, ARA-II y especialmente en pacientes con nefropatía diabética, por riesgo hiperkalemia. En el caso en que se considere imprescindible esta combinación, realizar una monitorización estrecha sobre la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. La combinación de aliskireno con IECA o ARA-II en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o diabetes está contraindicada. Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para la insuficiencia cardíaca combinados con IECA en pacientes que se mantienen sintomáticos.

DAP: Diuréticos ahorradores de potasio, IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas de Renina Angiotensina II, AINE: Antiinflamatorio no esteroídico, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, IR: Insuficiencia renal, ECV: Enfermedad Cardiovascular, HTA: Hipertensión arterial, DMII: Diabetes Mellitus tipo 2, Mtos: Medicamentos.

Las notas informativas constan de un preámbulo en el que se resaltan el organismo responsable del estudio y recomendaciones en cuanto a forma de uso, restricciones, contraindicaciones y valoración del potasio durante el tratamiento. A

continuación, se comenta, de forma resumida, el contenido de las publicaciones utilizadas como base para la elaboración de la nota; sigue la exposición de las medidas que deben tomar los profesionales sanitarios. Finalmente se recomienda, asimismo, que los profesionales sanitarios notifiquen las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia.

Hay que considerar también la Nota Informativa MUH (FV) publicada el 15 de enero de 2013, dentro de la categoría “Medicamentos para uso humano: Seguridad”, sobre “Notificación electrónica de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios”, en la que se indica que se ponen a disposición de dichos profesionales formularios electrónicos para que puedan notificar las sospechas de reacciones adversas.

A continuación, se hacen algunos comentarios referentes al contenido de las notas informativas.

*MUH (FV), 22/2011. Fecha: 4 de noviembre de 2011.*

*Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad.*

*Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia*

Surge debido a las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFUH) sobre hiperpotasemia grave asociada al uso de espironolactona en pacientes con tratamiento para ICC. Ante esta problemática, la AEMPS recordó a los profesionales sanitarios la importancia de utilizar bien este medicamento, así como realizar controles periódicos de potasio en estos pacientes.

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio, autorizado en España para su administración por vía oral para el tratamiento de hipertensión arterial y para insuficiencia cardiaca congestiva.

Al referirnos a la bibliografía utilizada en la elaboración de esta Nota Informativa se recoge que el uso de este medicamento se basa en los resultados del estudio RALES (Pitt et al., 1999) sobre el uso de espironolactona junto a enalapril durante más de veinticuatro meses con resultados positivos. No obstante, otros autores como Schepkens et al. (2001) y Juurlink et al. (2004) indican que en la práctica clínica la aparición de hiperpotasemia asociada al uso de espironolactona era superior a los resultados obtenidos en el estudio RALES; esto se debía a la falta

de control de los niveles de potasio y creatinina séricos o al uso de dosis inadecuadas de espironolactona; esto último concuerda con los datos de Tato et al. (2002) y los de Pereira et al. (2010). Quienes además refieren que el problema aparece cuando se usa este medicamento junto a un IECA u otros ahorradores de potasio.

En las recomendaciones finales de la nota la AEMPS indica que es crítico vigilar y controlar el nivel sérico de potasio y creatinina y las dosis de espironolactona o su uso combinado en pacientes con determinadas patologías.

Los medicamentos que se citan en esta nota son: Espironolactona y otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida o eplerenona), IECA, ARA-II, AINES, heparinas, betabloqueantes.

*MUH (FV), 28/2011. Fecha: 23 de diciembre de 2011.*

*Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad.*

*Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): Revaluación del balance beneficio-riesgo.*

En esta nota, la AEMPS indica que aliskireno es un medicamento inhibidor de la renina indicado para el tratamiento de hipertensión arterial y que, como medida de precaución no se debe prescribir a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo.

La AEMPS comunicó a los profesionales que procedería a la revaluación del balance beneficio-riesgo del aliskireno después de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE tras la evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano, perteneciente a la EMA. El estudio ALTITUDE era un ensayo clínico controlado frente a placebo que incluía a pacientes con diabetes tipo 2 y alteración renal y/o enfermedad cardiovascular los cuales recibieron aliskireno junto con un IECA/ARA-II.

En esta Nota Informativa no se cita bibliografía.

Los medicamentos que citan en esta nota son: Aliskireno, IECA, ARA-II.

*MUH (FV), 03/2012. Fecha: 17 de febrero de 2012.*

*Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad.*

*Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): Conclusiones de la revaluación del balance beneficio-riesgo*

En esta nota la AEMPS se indica que después de la revisión del balance riesgo-beneficio se introducen nuevas restricciones de uso de aliskireno en combinación con otros medicamentos y es continuación de la Nota Informativa 28/2011.

En esta Nota Informativa no se cita bibliografía.

Los medicamentos que citan en esta nota son: Aliskireno, IECA, ARA-II.

*MUH (FV), 06/2014. Fecha: 11 de abril de 2014.*

*Categoría: Medicamentos de Uso Humano, Seguridad.*

*Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA-II): Restricciones de su uso*

Esta nota proporcionó nueva información para los profesionales sanitarios, tras la evaluación realizada por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europea (PRAC) del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRAA). En ella no se recomendaba el uso combinado de IECA y ARA-II y en particular en diabéticos con nefropatía. También avisaba del control periódico que debe hacerse en estos pacientes con estos tratamientos, sobre su función renal, tensión arterial y valores de electrolitos entre ellos el potasio. También recordaba, la contraindicación ya publicada en la nota anterior entre aliskireno y los medicamentos de los grupos IECA y ARA-II.

Este informe realizado por el Comité europeo (PRAC), concluye el proceso de evaluación del balance riesgo-beneficio de las combinaciones de medicamentos que actúan sobre el SRAA. Entre la bibliografía revisada, el informe valoró un metanálisis de ensayos clínicos realizado por Makani et al. (2013) en el que se observó que al asociar diferentes medicamentos con acción sobre el sistema renina-angiotensina se podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia entre otros problemas en comparación con monoterapia, sin que se produjeran beneficios. Para esta revisión



también se tuvieron en cuenta otros ensayos clínicos como el estudio ONTARGET, 2008 y el realizado por Fried et al., 2013, que llegaban a conclusiones muy similares.

Los medicamentos que citan en esta nota son: Aliskireno, IECA, ARA-II.

A efectos de conocer y cuantificar la importancia de los medicamentos a los que se refieren los cuatro notas publicadas, se ha realizado una valoración teniendo en cuenta el número de citas que se realiza en cada nota y calculando su porcentaje, los resultados figuran en el Cuadro 5.

**Cuadro 5. Importancia de los medicamentos inductores según las Notas Informativas, en porcentaje**

<i>Grupo</i>	<i>Medicamento</i>	<i>n*</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
A12B2	Suplementos minerales de potasio	1	6,2
B01AB	Antitromboticos: Heparina y derivados	1	6,2
C03DA	Diuréticos antagonistas de aldosterona (DAP)	1	6,2
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	1	6,2
C09AA	Inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa (IECA)	4	25
C09CA	Antagonistas de la angiotensina-II (ARAI)	4	25
C09XA.	Inhibidores de la renina	3	18,7
M01AB M01AC M01AE M01AG	Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)	1	6,2

De todo lo dicho, se podría entender que la aparición de estas Notas Informativas referidas al problema de hiperpotasemia iatrogénica, respondió a un problema real al cual las autoridades sanitarias europeas y españolas dieron respuesta poniendo en conocimiento de los hechos y dando las recomendaciones pertinentes a los profesionales sanitarios, en base a la evidencia científica.

En la misma línea de trabajo, recientemente, en febrero y actualizado en diciembre de 2016, la Agencia reguladora de medicamentos del Reino Unido (MHRA), ha vuelto a recordar a los profesionales sanitarios británicos la importancia de evitar el uso simultáneo de espironolactona asociada con IECA o ARA-II, para evitar el riesgo de hiperpotasemia y las necesidad de controlar el potasio sérico y la

función renal, ya que han aumentado los casos de hiperpotasemia grave durante los últimos años, en este país (MHRA, 2016).

La prescripción de estos medicamentos a pacientes de riesgo, es una responsabilidad que recae exclusivamente en el médico, pero la vigilancia y control a los pacientes que utilizan estos medicamentos, según las recomendaciones que proporcionan la AEMPS y otros organismos, es una acción que debe realizar el farmacéutico desde la oficina de farmacia. Tanto por sus conocimientos en lo relativo al medicamento, como por el contacto periódico que mantiene con estos pacientes, a los cuales dispensa periódicamente estos medicamentos y realiza un seguimiento farmacoterapéutico.

## **1.4. ALIMENTACIÓN Y POTASIO**

La alimentación y el contenido de potasio de los alimentos es una parte fundamental del trabajo, de cara a conocer la cantidad de potasio que aporta cada alimento a la dieta y tenerlo en cuenta para los pacientes que necesiten consejos en referencia al potasio de su alimentación.

Se van a estudiar las ingestas de potasio a nivel de las recomendaciones que proporcionan los organismos científicos y gubernamentales y los datos de consumo de potasio de la población. También se van a revisar las restricciones de potasio que se recomiendan para determinadas patologías y situaciones.

### **1.4.1. Ingestas y pérdidas de potasio**

La entrada de potasio en el cuerpo depende directamente del contenido de potasio de los alimentos y del agua ingerida. El potasio se presenta principalmente en forma de sales solubles que se liberan y se absorben en el intestino. Su eliminación se regula mayoritariamente por la función renal, su alteración es un aspecto fundamental a tener en cuenta en la homeostasis del potasio (Taveska et al., 2006; Palmer, 2014).

En situaciones de normalidad de la función renal y el organismo es capaz de regular la cantidad de potasio tanto en situaciones de gran ingesta, como en las de escasez de potasio. Esto se ha podido constatar en trabajos, en los que aumentos significativos en la ingesta de alimentos ricos en potasio, hasta niveles de 16 g/día durante varias semanas y continuando con 4,6 g/día hasta un año, en individuos con una función renal sana no se producían hiperpotasemias o efectos adversos relacionados (Siani, 1991).

En un trabajo más reciente de Malta et al. (2015), se estudiaron a pacientes hipertensos con una función renal normal, tratados con medicamentos inductores de hiperpotasemia, como IECA o ARA-II. Se les sometió a una ingesta alta en potasio durante 2 y 4 semanas y se les analizó el potasio plasmático para comprobar si adquirirían hiperpotasemia, el resultado fue negativo, demostrando que una alimentación muy rica en potasio en personas con una función renal sana no era causa de hiperpotasemia.

## ***Ingestas adecuadas de potasio***

Las ingestas recomendadas, surgen como un intento de fijar unas normas de referencia, para garantizar el estado nutricional de la población y prevenir situaciones de déficits de nutrientes. En la actualidad, el concepto se utiliza para la prevención de enfermedades crónicas y degenerativas y por tanto con el objetivo final de la promoción de la salud (Aranceta, 2004; Corbalán et al., 2010).

En una rápida revisión a los conceptos, el primero que surge es RDA (Recommended Dietary Allowances/Aportes Dietéticos Recomendado) en países anglosajones y EEUU, que fue sustituido en los años 2000 por el DRI/IDR (Dietary Reference Intakes/ Ingesta Dietética de Referencia). El PRI (Population Reference Intake/ Ingesta referencia de la población) es la transposición del DRI por parte de la Unión Europea (UE) (GREP/AED-N, 2007).

El concepto AI (Adequate Intake /Ingesta adecuada) surge para algunos nutrientes en los que no se ha podido fijar un valor DRI de acuerdo a una evidencia científica, por lo que se establecen unos intervalos aceptables de ingesta, este es el caso del potasio (Bailey et al., 2016).

El Requerimiento Nutricional (RN), que es la cantidad mínima de un determinado nutriente para mantener un buen estado de salud, va a depender de la situación individual de la persona, como la insuficiencia de una función o patología específica. Se podría aplicar a las necesidades de potasio de los enfermos con ERCA (Mataix, 1995).

Respecto a las ingestas adecuadas de potasio que hacen las diferentes entidades científicas, se ha podido comprobar que varían mucho entre ellas. En el Cuadro 6, se recogen las recomendaciones realizadas por diversos organismos de España e Internacionales. A pesar de la variedad, el valor que más se repite es el de una ingesta adecuada de potasio de 3.500 mg/día.

**Cuadro 6. Revisiones de ingestas de potasio en individuos sanos.**

<i>Autor/Entidad</i>	<i>Descripción</i>	<i>País</i>	<i>Valor K (mg/día)</i>
Ministerio de Sanidad, 2009	CDR(según BOE)	España	2.000
FESNAD, 2010	IDR población española	España	3.100
Moreiras et al. 2015	Tabla Ingesta adecuada	España	3.500
EFSA, 2016	DRV for potassium	UE	3.500
OMS, 2012	Potassium Intake	Mundial	3.510

IDR: Ingesta diaria recomendada, CDR: Cantidad diaria recomendada en etiquetado, DRV: Dietary Reference Values, EFSA: European Food Safety authorities, UE: Unión Europea, FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición Alimentación y Dietética. ♀: Mujeres. ♂: Hombres.

Durante los últimos años se han realizado muchas revisiones sobre las ingestas adecuadas de potasio, dada la estrecha relación demostrada entre el potasio, el sodio, la HTA y enfermedades cardiovasculares, observando que el aumento de ingesta de potasio, está asociado a una mejora en la HTA y de pronóstico de ECV, siempre en individuos que mantengan una correcta función renal y no existan otros factores de riesgo a hiperpotasemia (Whelton et al., 1991; Ballesteros-Vásquez et al., 1998; OMS, 2012; EFSA, 2016).

### ***Ingestas diarias de potasio en la población***

La ingesta diaria de potasio puede variar en amplios intervalos, entre 1,6- 8 g/día, mucho dependiendo del tipo de alimentación que se realice, aún con estas grandes fluctuaciones, en estados de normalidad la potasemia en el organismo se mantienen dentro de los márgenes normales (Moffat et al., 2009).

En la Comunidad de Madrid, los datos de la encuesta de nutrición de 2014, proporcionan un valor de ingesta medio diario de 3.607,1 mg de potasio (Ruiz et al., 2014). La ingesta media diaria de potasio en España se sitúa aproximadamente en 3.421 mg/día en mujeres y 3.806 mg/día en hombres, que puede variar por el diferente consumo de alimentos vegetales como frutas, verduras y legumbres (Barragan et al., 2012). Otros estudios, con encuestas nutricionales a diversas

poblaciones calculan un dato de ingesta media en España en 2008 de 3.765 mg/día, afirmando que su evolución desde el año 2000 (3.516 mg/día) ha variado muy poco (Del Pozo et al., 2012).

Una información muy reciente publicada en la Unión Europea calcula un intervalo medio de consumo entre 2.463-3.991 mg/día, lo cual suponen variaciones muy grandes (EFSA, 2016).

Datos a nivel mundial que puedan servir de referencia demuestran, que la ingesta promedio de potasio de la población norteamericana se situaba entre un intervalo de variación muy grande de 2.000 a 4.000 mg/día (Uribarri, 1994). En 2004, el Instituto de Medicina americano recomendó un nivel de ingesta de 4,7 g/día, sin embargo, datos posteriores, como fueron los del estudio NHANES, reflejan que la ingesta de potasio en Norteamérica es inferior, 2,3 g/día en mujeres y 3,03 g/día en varones (Cogswell et al., 2012). Recientemente, en la Guía dietética de la FDA, se afirma que el potasio consumido por la población americana, está por debajo de las cantidades recomendadas (DeSalvo et al., 2016).

Para completar esta información, se han recogido en el Cuadro 7, algunos datos de estudios sobre las ingestas medias de potasio en diferentes países.

**Cuadro 7. Estudios en población sobre ingestas medias diarias de potasio, en diversos países**

<i>Autores</i>	<i>Descripción</i>	<i>País</i>	<i>Valor K(mg/día)</i>
Ballesteros-Vázquez et al., 1998	Estudio transversal sobre 38 individuos 30-45 años	México	2.926
Del Pozo et al., 2008	Encuesta de valoración nutricional Española de FEN sobre 7.000 personas > 18 años	España	3.765
NHANES, 2012	Estudio observacional NHANES sobre 13.431 individuos > 18 años	Estados Unidos	2.300♀ 3.030♂
Cappuccio et al., 2015	Estudio transversal sobre 3.857 individuos entre 39-79 años.	Italia	2.250
Ruiz et al., 2014	Encuesta de nutrición de la Comunidad de Madrid	España	3.607
McLean et al., 2015	Estudio transversal sobre 6.896 individuos entre 18-64 años.	Nueva Zelanda	2.738
Bailey et al., 2016	Estudio transversal sobre 4.730 individuos ≥20 años	Estados Unidos	2.442

♀ : Mujeres. ♂: Hombres

No son comparables entre sí, ya que algunos se basan en encuestas nutricionales y otros en la conversión del potasio eliminado vía urinaria en análisis de orina en muestra de 24 h, pero confirman la gran diferencia existente en su consumo entre los diferentes países (Freedman et al., 2015).

Barragan et al. (2012) comentan que personas con una alimentación muy rica en potasio pueden llegar a superar los 20 g/día, sin embargo, individuos con ayunos, depleción o restricción muy fuerte de potasio pueden llegar a ingerir menos de 400 mg al día. Algunas estimaciones sobre la alimentación en la etapa del paleolítico fijan una ingesta diaria de hasta 15 g de potasio (Sebastian et al., 2006).

#### **1.4.2. Potasio en los alimentos**

El potasio se encuentra en los alimentos, mayoritariamente en forma de sales, su contenido varía dependiendo el tipo de alimento, conocer los alimentos y el contenido en potasio es fundamental de cara a establecer consejos.

Los alimentos que más potasio aportan en la dieta, son las verduras y hortalizas, especialmente patata, espinaca, acelgas, setas, coliflor, berenjena, tomate y las judías verdes; cereales y legumbres, especialmente judías blancas, pintas y pan integral; frutas, especialmente aguacate, plátano, melón, kiwi, albaricoques, melocotones y uvas; frutos secos; carnes y derivados, pollo, pato, pavo y carne magra de cerdo y de ternera y pescados, especialmente, ahumados, caballa, mero, salmón, trucha, mejillón, bacalao y merluza (Jiménez et al., 2003; Mataix et al., 2009; Moreiras et al., 2013).

Los alimentos que menos potasio contienen son el grupo de leche derivados y huevos, algunos quesos como el Camembert, de bola, parmensano o Roquefort; de carnes y derivados, algunos embutidos como morcilla, chorizo y jamón serrano; de pescados, sardina, atún y calamar; de hortalizas, maíz, guisantes, tomates y espárragos en conserva, zanahoria, puerro y lechuga y de frutas, manzana, pera, arándano o acerola, piña, en conserva y mermeladas de fresa o albaricoque (Jiménez et al., 2003; Mataix et al., 2009; Moreiras et al., 2013).

## ***Alimentación restringida en potasio***

La restricción de alimentos con alto contenido en potasio, está recomendada en individuos con una función renal disminuida, como tratamiento en enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y como prevención para pacientes con una insuficiencia renal no tan avanzada, pero que presenten factores de riesgo a hiperpotasemia (Ruperto et al., 2008; Greene, 2011; Kalandar-Zadeh et al., 2015; Ocharán et al., 2016).

Según Mataix (2002), se acepta como una función renal normal la comprendida entre valores de FG de 120 - 80 ml/min, por debajo de 80 se considera que comienza el deterioro renal. Este último autor considera que la hiperpotasemia es la alteración electrolítica más peligrosa en la ERC y por eso es tan importante la repercusión que tiene la ingesta de potasio (Gennari et al., 2002; Ocharan et al., 2016).

A partir del estadio 3 de ERC, es decir con  $FG < 60$ , se considera como el punto en el que se debería considerar la restricción de alimentos ricos en potasio (Marín et al., 2006; Alcázar, 2008).

En ERC con  $FG < 60$  autores como Mataix (2002) recomiendan ingestas de K entre 1,2-2 g/día. Otros autores afirman que en pacientes ERC la ingesta de potasio debería ajustarse dependiendo de sus niveles séricos, recomendando una ingesta máxima de entre 2,3-3 g/día en pacientes ERC (Kathleen, 2009).

Los enfermos con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) tiene una función renal muy disminuida y suelen estar en tratamiento de hemodiálisis, lo cual supone un riesgo muy alto de padecer hiperpotasemias en los espacios entre sesiones. Estos pacientes deben restringir de forma estricta y controlar el potasio, pero las recomendaciones varían entre 1.200-2.400 mg/día de Mataix, (2002) o de 2-3 g/día o 40 mg/kg de peso/día y  $< 2$  g/día en el caso de pacientes anúricos de Kathleen (2009).

En pacientes hemodializados, la restricción de alimentos ricos en potasio viene condicionada por el tamaño corporal, el potasio sérico, la excreción urinaria y la pauta de la hemodiálisis. Por lo que en estas situaciones es necesario individualizar el aporte de potasio (Kathleen, 2009; Barragan et al., 2012). En este sentido, autores como Barragan et al. (2012), recomiendan no sobrepasar 2.000



mg/día, sobre todo cuando el potasio sérico supera los 5 mEq/L y reducir a 1.200-1.600 mg/día cuando el fallo renal es terminal.

Se ha de considerar que pacientes con ERCA, que corresponden a los de estadio 4 y 5, se recomienda también un control en la dieta de proteínas (entre 0,6-0,8 g/kg de peso/día), de fósforo (entre 0,6-1 g/día), de sodio (entre 0,8-1 g de sal/día) y de los líquidos ingeridos (líquidos eliminados más 500 ml) (Ruperto et al., 2008; Barragan et al., 2012).

En pacientes con tratamientos de diálisis peritoneal, la restricción de potasio no es tan crítica, dada la frecuencia de las depuraciones de los fluidos corporales que supone esta diálisis, por lo que la cantidad aproximada de aporte de potasio se fija entre los 3-4 g/día, siempre bajo una estrecha vigilancia analítica (Kathleen, 2009).

Las restricciones alimentarias, tanto de potasio como de otros nutrientes en los enfermos de ERCA suelen desembocar en estados de malnutrición en cifras de entre un 50-70% de los pacientes o más concretamente en los enfermos de ERC en estadios 3 y 4 entre un 18-20% (Ruperto et al., 2008, Pérez-Torres et al., 2013). La malnutrición es un problema añadido en personas mayores, que supone un riesgo importante para la salud que se ha de considerar (Ruperto et al., 2008; López y Roca, 2016).

Las restricciones en la alimentación habitual ocasionan perjuicios tanto a nivel psíquico con situaciones de insatisfacción, ansiedad, pérdida de calidad de vida y sobre todo, suponen un cambio de hábitos instaurados, en muchos casos desde las etapas tempranas de la vida y por eso no son fácilmente aplicables y supondrán un aspecto fundamental a trabajar con el paciente (OMS, 2003; Aguilera et al., 2012).

### ***Guías alimentarias sobre restricción de potasio para ERCA***

Las principales referencias de recomendaciones alimentarias de restricción de potasio, se centran en la prevención y control de hiperpotasemias en pacientes con ERCA (Ruperto et al., 2008; Barragan et al., 2012). Es vital para su supervivencia, realizar una ingesta restringida y controlada de determinados nutrientes y el potasio está entre ellos (Castaño et al., 2007; Noori et al., 2010).

Existen numerosas guías, menús y otras recomendaciones publicadas sobre la restricción de la cantidad de potasio para enfermos con ERCA, especialmente que están en tratamiento crónico con diálisis o pacientes con valores FG < 30 ml/min (Bardón et al., 2008; Durántez, 2014). Generalmente cuando acuden a centros hospitalarios a realizar sus tratamientos de diálisis, se les proporcionan los consejos respecto a su alimentación sobre el potasio y otros nutrientes (Aguilera et al., 2012).

Se han revisado seis publicaciones del tipo guías, menús y recomendaciones alimentarias, dirigidas a enfermos de ERCA, elaboradas por algún organismo sanitario regional o local y coordinadas por los servicios de nefrología y las asociaciones de enfermos renales, son las siguientes: *¿Qué puedo comer ahora que estoy en Hemodiálisis?* Gerona (Carrascal y Castells, 2005), *Menús semanales para enfermos renales crónicos*. Andalucía (García Margallo, 2008), *Guía de alimentación para pacientes renales*. Murcia (Patiño et al., 2010), *Guía de alimentación en pacientes con IR*. Unidad Nefrología, País Vasco (Donostia, 2013), *Recomendaciones dietéticas generales para hemodiálisis*. Aragón (Alcer Aragón, 2013) y *Dieta del paciente con enfermedad renal crónica*. Baleares (Muñoz, 2014).

Los trabajos revisados, comienzan destacando la importancia de una dieta variada, de todo tipo de alimentos y equilibrada, que aporte todos los nutrientes necesarios, además de tratar de evitar la monotonía a la hora de comer. Este concepto, va a ser lo más difícil de conseguir ya que cualquier restricción de nutrientes conlleva a la limitación de ciertos alimentos (Patiño, 2010; García Margallo, 2013).

Las recomendaciones de restricción de potasio se basan en los siguientes criterios; exclusión de determinados alimentos de alto contenido en potasio, disminución de raciones y frecuencia de alimentos de alto contenido, selección de alimentos de menor contenido en potasio, aplicación de determinadas técnicas de procesado o culinarias a los alimentos para reducir el potasio y sobre todo la incorporación de estos hábitos a la vida del paciente (Carrascal y Castells, 2005).

Recomiendan restringir muchos alimentos de origen vegetal, ya que, como se ha visto, muchas verduras y hortalizas, cereales integrales, legumbres y frutas que son muy ricas en potasio. Por otro lado, se trata de alimentos beneficiosos y recomendables para la salud de las personas mayores, por su aporte en muchos nutrientes necesarios, como hidratos de carbono complejos, algunos tan importantes

como la fibra, vitaminas y minerales, por lo que su restricción no debe ser radical y debe ser cuidadosamente elaborada (OMS, 2003; Lock et al., 2005; Cuadrado et al., 2007).

Todas las guías centran su actuación en el manejo de los alimentos de los grupos de hortalizas, frutas y legumbres y cereales. De los dos primeros grupos más las legumbres, la principal actuación recomendada se refiere a la reducción del contenido de potasio, mediante las técnicas culinarias, de hecho, varias guías refieren que se puede llegar a reducir el potasio en verduras o legumbre en torno a un 50-60% (Carrascal y Castells, 2005). Otra recomendación que se repite en varias de las guías es la de combinar en una misma comida, frutas de alto contenido con verduras de bajo contenido en potasio y viceversa (García Margallo, 2013).

Respecto a los alimentos de origen animal, en general son también ricos en potasio, al ser el contenido de potasio alto en los tejidos musculares; tanto en carnes como en pescados. El aporte de proteínas es un aspecto muy importante, ya que la insuficiencia en la función renal, supone una disminución en la eliminación de los desechos proteicos (Kopple et al., 2000; Ruperto et al., 2008).

Las grasas en general, aportan muy poco potasio como la mantequilla o nada como los aceites, por lo que su restricción no influirá prácticamente en el contenido total de potasio ingerido (Jiménez et al., 2003; Moreiras et al., 2013).

También se muestran tablas por grupo de alimentos, con alimentos aconsejados o limitados según su contenido en potasio. Patiño et al. (2010) aconseja alimentos de < 200 mg de K/100 g, limita los alimentos un contenido entre 200 - 400 mg de K/100 g y prohíbe alimentos de > 400 mg de K/100 g, Alcer Aragón (2013), hace una recomendación parecida, pero dividiendo en dos grupos aconsejados y desaconsejados.

Las publicaciones coinciden en la prohibición alimentos muy ricos en potasio como; las setas, cereales integrales, frutos y frutas secos, chocolate y cacao, refrescos y de cola, cafés muy concentrados y solubles, caldos y sopas comerciales, puré instantáneo, snacks, leche en polvo y condensada y en general platos precocinados.

Casi todas las publicaciones se refieran a la reducción de potasio en alimentos de origen vegetal, verduras, hortalizas y legumbres, aplicando unas

técnicas culinarias, basadas en la disolución de las sales solubles de K (Dos Santos et al., 2003; Scheibler et al., 2010).

Afirman que el remojo de los alimentos previamente troceados entre 2-12 horas, renovando el agua favorece la eliminación de K (García Margallo, 2008).

La cocción o doble cocción, desechando el agua, son técnicas muy recomendadas por todas las guías (Patiño et al., 2010). La recomiendan aplicar en hortalizas, frutas, incluso carnes y pescados, que pueden perder hasta un 50% de potasio inicial. En las frutas, también aconsejan la elaboración de compotas, mermeladas o confituras (Carrascal y Castells, 2005; Muñoz, 2014).

Se indica la selección de alimentos vegetales en conserva, ya que contienen menor cantidad de potasio que el mismo alimento crudo. En estos alimentos se debe desechar el líquido, realizar un lavado y remojo previo, de unas 2 horas antes de su consumo (Caverni et al., 2009; López y Roca, 2016).

El cocinado mediante horno o microondas de forma directa, no elimina el contenido de potasio en los alimentos, por lo que se aconseja limitar su uso (Patiño, 2010).



## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

La población mayor de 60 años es un colectivo cada vez más numeroso en España, y en muchas ocasiones se trata de personas con enfermedades crónicas que requieren el uso de diferentes medicamentos que alargan su vida, aunque en algunos casos pueden dar origen a determinados problemas, como puede ser la hiperpotasemia.

Por otra parte, los farmacéuticos, en las oficinas de farmacia, al ejercer su actividad profesional, dedican especial atención a dichas personas mayores, siendo ésta una de sus prioridades asistenciales. El consejo sobre el correcto uso de los medicamentos y las orientaciones en temas de salud, una de las principales responsabilidades del farmacéutico. Pero, no solo su función asistencial se dedica a estas tareas, sino que, además, puede orientar en temas de alimentación, que en el caso de que un paciente tenga hiperpotasemia, puede ser enormemente importante, dado que, en muchas ocasiones, no han recibido en ningún momento recomendaciones al respecto.



## **2.2. OBJETIVOS**

### **2.2.1. Objetivo general**

Conocer la problemática de la hiperpotasemia inducida por medicamentos en la Comunidad de Madrid y plantear un procedimiento de actuación desde la oficina de farmacia que sea útil para detectar y orientar los pacientes y contribuir a su prevención.

### **2.2.2. Objetivos específicos**

Para dar respuesta al objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Conocer los principales medicamentos que pueden dar origen a hiperpotasemia y establecer su nivel de importancia.
- Determinar en qué medida existen casos de hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid y cuáles son los medicamentos inductores más utilizados en la misma, estableciendo su relación con el total en el contexto nacional.
- Establecer un algoritmo que permita detectar y conocer a los pacientes que acuden a las oficinas de farmacia que pudieran tener riesgo de hiperpotasemia.
- Establecer un asesoramiento preventivo en relación a su estado de salud y la forma de alimentarse mejor.

### **3. METODOLOGÍA**



### 3. METODOLOGÍA

A fin de cubrir los objetivos propuestos se han realizado diversos estudios bibliográficos y un estudio piloto en oficina de farmacia, sobre población de riesgo a hiperpotasemia.

Para la revisión bibliográfica se han utilizado diversas fuentes de conocimiento, de distinto orden, y en diferentes ámbitos, dependiendo de la parte del trabajo correspondiente a cada capítulo. Se ha recurrido a Vademecum sobre medicamentos y textos sobre sus propiedades y posibles trastornos derivados de su consumo. Asimismo, se han utilizado bases de datos sobre consumo de medicamentos y boletines o notas oficiales en relación a los mismos. Se ha recurrido a documentos escritos y a búsquedas por internet; en este caso se ha utilizado preferentemente Medline y Google académico.

Cuando se trata de alimentos, se han tenido en cuenta guías alimentarias relacionadas con alimentación de personas con problemas renales, así como tablas de composición de alimentos para poder elaborar las recomendaciones para el caso que nos ocupa.

Para el estudio piloto realizado en la oficina de farmacia, se ha diseñado un procedimiento de obtención de datos de los pacientes que podrían tener este problema, considerando sus datos analíticos y la medicación que utilizan.

Posteriormente, y derivado de este estudio se ha elaborado un procedimiento y un algoritmo que permita trabajar con los pacientes aconsejándoles en relación a su problema y a su alimentación.



## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. MEDICAMENTOS INDUCTORES DE HIPERPOTASEMIA**

Como se dijo previamente, diversos investigadores (López, 2009; López et al., 2014) y la propia AEMPS (2011; 2012; 2014) han manifestado su interés por la problemática derivada del consumo de determinados medicamentos y la aparición de hiperpotasemia o el posible empeoramiento de los pacientes que la padecen.

En este sentido es importante determinar qué medicamentos, de gran valor en el tratamiento de otras enfermedades que tienen o pueden tener relación con la enfermedad renal, pueden ser inductores de hiperpotasemia. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica considerando grupos terapéuticos, que sólo o en combinación, pueden inducir este trastorno.

El farmacéutico, en su desarrollo profesional en la oficina de farmacia, debe conocer la problemática de los pacientes y ayudarles y orientarles para que tengan una mejor salud, una vez diagnosticados e instaurado un tratamiento por el médico.

Por ello, una de las principales finalidades de esta revisión es la de disponer de información concreta sobre los medicamentos inductores de hiperpotasemia, lo que permitirá al farmacéutico asesorar a sus pacientes.

Previamente es importante revisar los conceptos relacionados con el uso de los medicamentos como son la eficacia y la seguridad, es decir todo efecto terapéutico beneficioso puede conllevar unos efectos indeseables que puedan comprometer la salud del paciente y esto puede ocurrir con los medicamentos inductores de hiperpotasemia que van a ser estudiados (Flórez, 2013).

Son múltiples los factores que pueden influir en la respuesta del organismo a un medicamento, como la edad del enfermo, la disfunción de un órgano encargado de metabolizar el medicamento, el uso combinado de dos o más medicamentos, u otras sustancias terapéuticas como plantas medicinales, el tipo de alimentos que habitualmente consume el paciente y determinados factores genéticos que pueden influir en la capacidad del organismo de modificar dicha sustancia, concepto denominado como farmacogenética. Estos factores podrán marcar si el efecto deseado es aumentado, disminuido o a veces anulado (Laporte y Tognon, 2007).



La eficacia, es la capacidad de un medicamento de producir un efecto terapéutico, está basada en los ensayos clínicos realizados y en su incidencia sobre unos puntos bien definidos, pero la experiencia obtenida por otros ensayos clínicos después de la comercialización del medicamento, puede detectar algunas reacciones no deseadas. (Martindale, 2008).

La seguridad, es la capacidad de un medicamento a causar efectos indeseables en el organismo, por sí mismo, inherentes a su mecanismo de actuación; en este sentido hay que considerar las reacciones adversas a medicamentos (RAM); los que pueda ocasionar al reaccionar con otro medicamento o con componentes de los alimentos, esto es, interacciones medicamentosas o medicamento-alimento (fármaco-nutriente), o la compatibilidad a determinado grupo poblacional, a enfermedades o estados de salud, las llamadas incompatibilidades (Laporte y Tognon, 2007; Hernández et al., 2010).

Todos estos factores son los que evalúan las agencias u organismos gubernamentales de salud para fijar los criterios de utilización, limitación o retirada de medicamentos evaluando la relación riesgo/beneficio. La OMS (1976), en un informe técnico, define esta relación como *“es un medio para expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos sobre eficacia y seguridad, junto a consideraciones sobre la enfermedad en la que se emplea, etc. Este concepto puede ser aplicado a un solo fármaco o en la comparación entre dos o más fármacos utilizados para la misma indicación”*.

#### **4.1.1. Principales medicamentos**

Un aspecto del mayor interés en el que nos vamos a detener a continuación, es considerar los medicamentos o grupos de ellos que, por su mecanismo de acción y como reacción no deseada, pueden causar o contribuir al aumento de los niveles de potasio en sangre.

Para la revisión de los medicamentos se ha utilizado el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), que fue definido en 1976 por el Nordic Council of Medicines, para controlar estadísticamente el consumo de medicamentos en los

países nórdicos, y que posteriormente adoptaron la OMS, la Unión Europea y el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2004 (CGCOF, 2014).

El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa determinado principio activo, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química. El código completo define cada principio activo; en algunos casos, diferentes principios activos, en virtud de sus propiedades terapéuticas, pueden tener más de un código.

El código está ordenado en cinco niveles representados por letras y números, de la siguiente manera:

Nivel 1	Anatómico. Considera órgano o sistema. Está representado por letras. Contiene 14 grupos.
Nivel 2	Subgrupo terapéutico. Identificados por números de dos cifras.
Nivel 3	Subgrupo terapéutico o farmacológico. Identificados por una letra.
Nivel 4	Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico. Identificados por una letra.
Nivel 5	Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica. Identificados por números de dos cifras.

En el Cuadro 9 se recogen los catorce grupos del nivel 1. A continuación se han seleccionado y se describen los principales medicamentos inductores de hiperpotasemia, clasificados teniendo en cuenta los diferentes niveles. Esta información obtenida utilizando el sistema ATC se ha completado con la procedente de otras fuentes bibliográficas de uso común que son:

- Guía completa de consulta farmacoterapéutica, Martindale. 3ª edición. 2008.
- Catálogo de medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. Edición 2014.
- Ficha técnica de los medicamentos, publicada por AEMPS, actualizadas a 2015.
- Medimecum 2015 (Villa, 2015).

**Cuadro 9. Grupos del Nivel 1, Anatómico, según la Clasificación ATC**

Letra	Órgano o sistema
A	Sistema digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H	Preparados hormonales sistémicos, excluidas Hormonas sexuales
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervioso
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
R	Sistema respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

La sistemática seguida es la misma en todos los casos; se indica el código y el tipo de medicamento; su acción, y a continuación se hace una descripción de sus principales características y posibles problemas derivados de su uso. Se consideran los pacientes para los que están indicados, reacciones adversas e interacciones, contraindicaciones y precauciones en su utilización.

En primer lugar, por sus características especiales para este estudio, y sin seguir el orden de la ATC, comentamos los suplementos de potasio.

**A12BA.** Suplementos minerales: potasio.

*Principio activo/Medicamentos:*

Cloruro de potasio (Potasion), Glucoheptonano de potasio, bicarbonato potásico y ascorbato potásico (BOI K, BOI K aspártico).

Suplementan el posible déficit del mineral; el cloruro contiene un 52% de potasio que equivale a 13,3 mEq/g, el glucoheptonato equivale a 3,78 mEq/g, el bicarbonato equivale a 10 mEq/g (Villa, 2015).

Están indicados para el déficit de potasio, tratamiento y profilaxis de hipopotasemia. También para tratamiento concomitante al uso de diuréticos tiazídicos y de alto techo, tratamiento prolongado con corticoides, nefropatía, diarreas y vómitos intensos y prolongados por la elevada eliminación de K.

En condiciones normales, raramente puede producirse hiperpotasemia, pero son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal; en caso de hiperpotasemia leve, que surge con tratamientos prolongados de suplementos de potasio, se deben de suspender estos fármacos y otros que aumenten las concentraciones plasmáticas del mismo, así como evitar los alimentos con un elevado contenido de potasio (Martindale, 2008).

Interaccionan con diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona,...), IECA, ARA-II, aliskireno, AINE, beta bloqueantes, ciclosporina, heparinas, pudiendo favorecer la acumulación de potasio y dando lugar a una hiperpotasemia.

Están contraindicados en personas en las que la potasemia supere los 5 mEq/L, en insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min); algunos, como Villa (2015), solo desaconsejan su uso rutinario cuando los valores son de FG < 20 ml/min.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (FG entre 30 - 90 ml/min); en estos pacientes se debe monitorizar el potasio al iniciar el tratamiento y regularmente; en Enfermedad de Addison al tener disminuida la producción de cortisol y aldosterona, son sustancias que contribuyen en la eliminación de potasio (Villa, 2015).

Estos medicamentos se deben administrar con mucha precaución a enfermos con cardiopatía o enfermedades que predispongan a hiperpotasemia, como son la insuficiencia renal o la cortico suprarrenal, deshidratación aguda o destrucción tisular producidas como por ejemplo en casos de quemaduras graves (Martindale, 2008). Para su control se dan consejos como llevar un control regular del estado clínico, de los electrolitos plasmáticos o un ECG periódico.

## **A10B2.** Hipoglucemiantes orales: biguanidas.

### *Principio activo/Medicamentos:*

Metformina (Dianben), en España es el único medicamento autorizado de este grupo.

Este fármaco actúa disminuyendo los niveles elevados de glucemia y tiene un efecto de control de la glucemia postprandial y la basal; aumenta la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina en aquellos tejidos que presentan resistencia por diabetes tipo 2. Está indicado para la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados mediante dieta y ejercicio, especialmente con sobrepeso. Actualmente es el medicamento de mayor consumo en el tratamiento de este tipo de diabetes (Close-up, 2015).

En algunas ocasiones pueden darse episodios de acidosis láctica, aunque son poco frecuentes, pero conviene tenerlos en cuenta por su relación con el equilibrio del potasio o la insuficiencia renal, ya que puede producir la muerte en el 50% de los casos (Salpeter et al., 2010; Villa, 2015). Chan (1999) indica que la mayoría de las personas que desarrollaron acidosis láctica con metformina tenían algún otro problema que contribuyó a que se desencadenara este evento; dichos problemas fueron, principalmente, IR, ICC, descompensación hepática aguda, infarto agudo de miocardio o shock.

La metformina está contraindicada en pacientes con IR con valores de FG < 60 ml/min o en situaciones de riesgo de alteración de la función renal, como deshidratación (vómitos, diarreas...) shocks, infecciones graves...

Se debe tener precaución con la población de edad avanzada o en situaciones de riesgo de acidosis láctica; en general se recomienda vigilar y monitorizar la creatinina sérica al menos 2 veces al año (Misbin et al., 1998). No debe administrarse a pacientes con IR, ni siquiera leve, porque puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, recomendándose monitorizar la función renal periódicamente. Otros factores como la deshidratación pueden aumentar el riesgo de IR (Martindale, 2008).

**A13AA. A15AA.** Tónicos. Estimulantes del apetito: aminoácidos con carga negativa, arginina y lisina.

*Principio activo/Medicamentos:*

Arginina (Potenciator, Sargisthene, Sorbenor), lisina (Vitamenal, Troforex).

Son aminoácidos esenciales que se pueden administrar para la complementación proteica y están indicados para estados carenciales, tales como astenia funcional, fatiga, convalecencia o regímenes de adelgazamiento o vegetarianos.

Pueden interaccionar con otros medicamentos hiperkalemiantes pudiendo contribuir a aumentar el riesgo de hiperpotasemias en pacientes IR, por lo que deben vigilarse las cifras de potasio.

**B01AB.** Antitrombóticos: heparina y derivados.

*Principio activo/Medicamentos:*

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Bemiparina (Hibor, Hepadren), Dalteparina (Fragmin), Enoxaparina (Clexane), Nadroparina (Fraxiparina, Fraxiparina forte), Tinzaparina (Innohep).

Heparina.

Son moléculas de estructura de polisacáridos que actúan potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre el factor de coagulación Xa, disminuyendo la coagulación sanguínea. Son de administración subcutánea, diferenciándose todas las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de la heparina en su biodisponibilidad, que en las primeras está entre un 85-95% y en la segunda en valores muy inferiores de 10-30% (Martindale, 2008).

Se trata de medicamentos indicados para la prevención de tromboembolismos en pacientes sometidos a cirugía general y traumatológica y a pacientes no quirúrgicos con riesgo alto a tromboembolia; trombosis venosa profunda, tanto en tratamiento como en prevención secundaria; hemodiálisis, como prevención de la coagulación de los circuitos conductores; tratamiento de la angina inestable o infarto agudo de miocardio

Sobre las reacciones adversas, algunos autores como Oster (1995) y Martindale (2008), comentan que en algunos casos se han originado hiperpotasemias relacionadas con la inhibición de la aldosterona que producen las diferentes heparinas. Estos fármacos pueden provocar hipoaldosteronismo asociado con hiperpotasemia y acidosis metabólica, especialmente en pacientes con IR y Diabetes mellitus, que tienen tratamientos con otros fármacos hiperkalemiantes como IECA o DAP (Martindale, 2008). El Comité de Seguridad de medicamentos del Reino Unido (Committee on Safety of Medicines, 1999), recomienda controlar el potasio plasmático en aquellos pacientes con los riesgos citados y especialmente los que reciban tratamiento con heparina durante más de 7 días.

Como decimos, puede darse la interacción con medicamentos que aumentan las cifras de potasio sérico, se ha de tener muy en cuenta especialmente con IECA, ARAII y AINE que además puede aumentar el riesgo de hemorragias.

Se recomienda especial precaución en enfermos con antecedentes de úlcera gástrica, hipertensión arterial o insuficiencia hepática. Respecto al riesgo de aparición de hiperpotasemia, al suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona, se debe de tener especial consideración en pacientes con IRC, diabetes mellitus, antecedentes de acidosis metabólica o niveles elevados de potasio. Villa (2015) indica que el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración del tratamiento, aunque también comenta que son episodios reversibles al suspender el tratamiento.

En pacientes con riesgo de hiperpotasemia se recomienda monitorizar los niveles de potasio antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, especialmente si la farmacoterapia se prolonga más de 7 días.

#### **C01AA.** Glucósidos cardiotónicos de digital.

*Principio activo/Medicamentos:*

Digoxina.

Se trata de un medicamento cardiotónico que aumenta la fuerza de contracción del miocardio por inhibición de la enzima ATPasa Na/K, lo que provoca el aumento de Na intracelular y la disminución de K; este incremento de Na pone en marcha la bomba Na/Ca, intercambiando Na por Ca, produciendo un aumento de Ca que deriva en un incremento de la contractilidad cardiaca lo que producirá un

aumento del volumen minuto y gasto cardiaco. La acción y la toxicidad de la digoxina se relacionan con los niveles plasmáticos de potasio, por lo que será un parámetro muy a tener en cuenta.

Está indicado para insuficiencia cardiaca, principalmente disfunción sistólica y en pacientes con dilatación ventricular. También para insuficiencia cardíaca acompañada de fibrilación auricular.

Las principales reacciones adversas se deben a una sobredosificación, por lo que se considera un medicamento de estrecho margen terapéutico y es considerado no sustituible en su dispensación farmacéutica.

Interacciona con muchos medicamentos que pueden aumentar sus niveles plasmáticos por lo que éste será un aspecto a tener en cuenta; mencionan amiodarona, anfotericina B, antagonistas del Ca, antiácidos, claritromicina, eritromicina, azitromicina, betabloqueantes, IECA, AINE como posibles medicamentos responsables de estas interacciones (Suárez et al., 2010; Josephson, 2016).

Se debe tener precaución con enfermos con insuficiencia renal y en ancianos ya que la eliminación de digoxina puede estar disminuida con su riesgo de toxicidad. En este caso se puede producir hiperpotasemia ya que se unen dos factores, una IR que disminuye la eliminación de potasio y la inhibición de la bomba Na/K (Antman, 1990); por ello, no siendo un causante directo de hiperpotasemia, habrá que considerarlo en combinaciones y en los enfermos de riesgo.

**C03DA.** Diuréticos antagonistas de aldosterona/Diuréticos ahorradores de potasio (DAP).

*Principio activo/Medicamentos:*

Espironolactona (Aldactone, Aldactone 100), Eplerenona (Elecor, Inspra), Triamtereno y Amilorida (Mldamor).

Actúan como antagonistas competitivos de la aldosterona en el túbulo distal de la nefrona y provocando así un aumento en la excreción de sodio, cloro y agua, además de reducir la secreción de potasio, reteniéndolo, consiguiendo su acción antihipertensiva al disminuir el volumen. Triamtereno y amilorida bloquean los



canales de sodio en células de túbulo colector inhibiendo la secreción de K e hidrogeniones.

Estos medicamentos están indicados para hipertensión arterial, en monoterapia o asociados con otros fármacos, para el edema asociado a ICC, cirrosis hepática o síndrome nefrótico, hipopotasemia tratamiento o prevención, insuficiencia cardiaca sintomática solo o asociado a IECA.

Como efectos adversos pueden producir hiperpotasemia (frecuencia entre 1-10%), en especial en enfermos con función renal alterada o en diabéticos, además de acidosis metabólica y cefalea, somnolencia, espasmos abdominales, diarrea, hirsutismo o hiponatremia.

La incidencia de reacciones adversas es relativamente alta. Grenblatt y Koch-Weser (1973), en un estudio realizado en 788 pacientes encontraron que el 21% presentaron problemas. De ellos, un 8,6% se debió a hiperpotasemia en casos de IR y tratamiento simultáneo con suplementos de potasio u otros medicamentos inductores; un 2,8% de pacientes sin los riesgos mencionados también presentó hiperpotasemia. Udezue y Harrold (1980), por su parte, insisten en limitar las fuentes alimentarias de potasio en personas que toman estos medicamentos (Martindale, 2008).

Estos medicamentos pueden interaccionar con aliskireno aumentando el riesgo de hiperpotasemia. Se recomienda monitorizar los niveles de K, función renal, en especial en diabéticos y enfermos con alteraciones renales (Raebel et al., 2007). También con IECA, ARA-II, AINE, ciclosporina, sales de potasio (KCl) puede producir hiperpotasemia. Además, con AINE y ciclosporina se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Están contraindicados en hiperpotasemia, en enfermos con enfermedad renal crónica, con FG < 50 ml/min, uso conjunto con otros diuréticos ahorradores o suplementos de K (Villa, 2015).

Se deben utilizar con precaución, en pacientes con riesgo de hiperpotasemia, como personas de edad avanzada, diabéticos, algún grado de insuficiencia renal o hepática y enfermos con riesgo de acidosis (Martindale, 2008). En estos se recomienda hacer analíticas periódicamente de electrolitos y nitrógeno ureico. En pacientes ICC, la espironolactona se recomienda controlar los valores de potasio y

creatinina, interrumpiéndolo en tratamiento si el  $K > 5$  mEq/L o la creatinina es mayor de 4 mg/dl (Dinsdale et al., 2005; Villa, 2015).

#### **C07. Beta-bloqueantes adrenérgicos.**

Este es un grupo muy amplio de medicamentos que actúan como antagonistas de los receptores beta del sistema simpático. Se clasifican por su acción específica sobre los receptores beta-1 o cardiosselectivos y los que bloquean todos, tanto los beta 1 y 2 o no cardiosselectivos. Su acción terapéutica es similar, pero con los cardiosselectivos se reduce la incidencia de efectos adversos, especialmente del tipo respiratorio y metabólico al no bloquear los beta-2 bronquiales y pancreáticos, esta propiedad les hace interesantes en pacientes diabéticos y respiratorios crónicos (Villa, 2015).

##### *Principio activo/Medicamentos:*

Cardiosselectivos: Atenolol (Tenormin, Blokium), Bisoprolol (Emconcor, Emconcor cor, Euradal), Metoprolol (Beloken, Beloken retard, Lopresor) y Nebivolol (Lobivon, Silostar).

No cardiosselectivos: Nadolol (Solgol), Propanolol (Sumial), Carvedilol (Coropres, Normotride), Labetalol (Trandate) y Sotalol (Sotapor).

Su acción bloqueante sobre los receptores beta adrenérgicos, producirá efectos variados como reducción del rendimiento cardíaco, disminución de la liberación de renina, enzima encargada de activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) facilitando la de angiotensinógeno en angiotensina I, bajada general del tono simpático y reducción del retorno venoso, por tanto del volumen plasmático. Están indicados para hipertensión arterial, angina de pecho, arritmia cardíaca, angina de pecho, varices esofágicas o profilaxis de la migraña.

Sus reacciones adversas en general son derivadas de sus propiedades farmacológicas al bloquear los efectos del sistema simpático, la bibliografía no destaca como efectos frecuentes por si mismos acciones directas sobre el balance de potasio, algún autor cita la hiperpotasemia como efecto adverso “poco frecuente” (Villa, 2015).

Los beta bloqueantes presentan muchas interacciones con medicamentos como antiarrítmicos, antiabéticos o AINE tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, pero hay apenas información con aspectos relacionados tanto al balance de K, patologías asociadas o trastornos metabólicos que pudieran repercutir en hiperpotasemias.

Se recomienda ajustar/reducir la dosis en enfermos renales, dependiendo del valor de aclaramiento de creatinina (Martindale, 2008).

### **C09AA.** Inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa (IECA).

#### *Principio activo/Medicamentos:*

*Monofármaco:* Captopril (Capoten), Enalapril (Acetensil, Baripril, Crinoren, Dabonal, Hipoartel, Iecatec, Iecatec flas, Naprilene, Renitec), Lisinopril (Doneka, Zestril, Prinivil), Ramipril (Acovil, Carecel), Fosinopril (Fositens), Perindopril (Coversyl, Coversoral), Benazepril (Cibacen), Imidapril (Hipertene), Quinapril (Acuprel, Ectren, Lidaltrin) y Trandopril (Gopten).

*Asociaciones con diurético hidroclorotiazida (HCTZ) u otro:* Captopril/HCTZ (Dilabar diu, Ecazide), Cilazapril/HCTZ (Inhibace plus, Inocar plus), Enalapril/HCTZ (Acediur, Acetensil plus, Baripril diu, Co Renitec, Dabonal plus, Herten plus, Hipoartel plus, Renitecmax), Fosinopril/HCTZ (Fositens plus), Lisinopril/HCTZ (Doneka plus, Zestoretic, Prinivil plus, Tensikey complex), Perindopril/Indapamida (Bipreterax, Preterax), Quinapril/HCTZ (Bicetil, Lidaltrin diu), Ramipril/HCTZ.

*Otras asociaciones:* Delapril/Manidipino (Bimade, Vivace), Enalapril/Nitrendipino (Eneas, Enit, Vipres), Enalapril/Lercapres (Coripren, Lercapress, Zanipress), Ramipril/Felodipino (Triapin), Trandolapril/Verapamilo (Tarka retard).

Estos inhibidores actúan sobre la ECA, responsable en transformar la angiotensina I en II, que a su vez interviene en la secreción de aldosterona, por lo que provoca una disminución de la presión arterial por una disminución de reabsorción de sodio y agua y por tanto de la volemia, y además produce una vasodilatación periférica reduciendo la resistencia periférica.

Sobre el riñón, aumentan el flujo plasmático renal disminuyendo la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente y manteniendo el filtrado glomerular (Villa, 2015). Es interesante su actividad cardioprotectora por su

reducción de la hipertrofia ventricular, su efecto antiarrítmico al reducir el tono simpático, su actividad antiaterogénica y su disminución en la agregación plaquetaria.

Están indicados para hipertensión arterial, solos o asociados con otros fármacos, y para el tratamiento o prevención de la IC.

Según el Catálogo de medicamentos del CGCOF (2014) y en la revisión de estudios que realiza por Catalá y Macías (2014) se pueden producir hiperpotasemias severas en pocas ocasiones (1%), siendo más frecuentes las leves o moderadas que revirtieron con el tratamiento aplicado. Son más a tener en cuenta los enfermos con una función renal alterada, diabéticos, tratados con suplementos de potasio, para los que se recomienda evaluar periódicamente los niveles de K.

Martindale (2008), especifica que puede producirse un deterioro de la función renal (con aumento de urea creatinina), más frecuente en pacientes con IR, renovascular o IC, por una disminución en la perfusión renal causada por la vasodilatación o por la disminución de secreción de aldosterona. Esto último puede provocar hiperpotasemia e hiponatremia.

Interaccionan con aliskireno y DAP y en diabéticos se han visto los efectos aditivos aumentando el riesgo de hiperpotasemia. También con AINE, sustitutos de la sal o sales de potasio o ciclosporina podrían aumentar el riesgo de hiperkalemia. El AINE puede reducir los efectos antihipertensivos al disminuir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y favorecer la retención de sodio y agua. Cuando se administren juntos algunos de estos fármacos, deberá monitorizarse el K y especialmente en pacientes de riesgo (Villa et al., 2014; García et al., 2015).

Están contraindicados en pacientes trasplantados renales, por no disponer de suficientes datos para su evaluación.

Es necesario tener precauciones en pacientes con IR ya podría agravarse por una mayor reducción de la perfusión renal. Algunos autores como Martindale (2008), establecen que antes de administrar un IECA la función renal debería determinarse y controlarse durante todo el tratamiento.

La asociación con otros fármacos que inhiben SRAA (IECA, ARAII o aliskireno) se asocia a un incremento de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal comparado con monoterapia. En esta combinación se aconseja siempre monitorizar PA, función renal y electrolitos; no se deberán asociar con aliskireno en pacientes con diabetes y FG < 60 ml/min.

**C09CA.** Antagonistas de la angiotensina II (ARA-II).

*Principio activo/Medicamentos:*

*Monofármaco:* Losartán (Cozaar, Lavestra), Candesartán (Atacand, Biopress, Karbis, Parapres), Valsartán (Aralter, Diovan, Diovan cardio, Kalpress, Kalpress cardio, Milten, Milten cardio, Vals), Irbesartán (Aprovel, Karvea), Telmisartán (Micardis, Pritor, Tolura), Olmesartán (Ixia, Olmetec, Openvas), Eprosartán (Futuran, Navixen, Regulaten, Tevetens).

*Asociaciones con diurético hidroclorotiazida (HCTZ) u otro:* Candesartan/HCTZ (Atacand plus, Atacand plus forte, Biopress forte, Biopress plus, Parapres plus, Parapres plus forte, Karbicombi), Eprosartán/HCTZ (Futuran plus, Navixen plus, Regulaten plus, Tevetens plus), Irbesartán/HCTZ (CoAprovel, Karvezide), Losartán/HCTZ (Cozaar plus, Fortzaar), Olmesartán/HCTZ (Ixia plus, Olmetec plus, Openvas plus), Telmisartan/HCTZ (Micardis plus, Pritor plus), Valsartán/HCTZ (Co-diovan, Co-diovan forte, Co-vals, Co-val forte, Kalpress plus, Kalpress plus forte, Milten plus, Milten plus forte).

*Otras asociaciones:* Valsartán/Amlodipino (Dafiro, Exforge, Imprida, Copalia) Valsartán/Amlodipino/HCTZ (Dafiro HCT, Exforge/HCT), Olmesartán/Amlodipino (Balzak, Capenon, Sevikar), , Olmesartán/HCTZ/Amlodipino (Balzak plus, Capenon HCT, Sevikar HCT), Telmisartán/Amlodipino (Twynsta).

Actúan bloqueando el receptor tipo AT1 (presente en corteza adrenal y vasos sanguíneos) de la angiotensina II, por lo que antagonizan sus efectos impidiendo la vasoconstricción de arteriola eferente y la secreción de aldosterona, y produciendo un efecto hipotensor al reducir las resistencias periféricas y la disminución de la volemia. Según algunos estudios no existen diferencias significativas frente a IECA respecto a la IC y mejoran la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes (Chivite et al., 2015; Cordero et al., 2016).

Están indicados para hipertensión arterial, solos o asociados con otros medicamentos, y para tratamiento o prevención de la IC. Se utilizan en nefropatía diabética, por reducir la progresión de esta enfermedad (Lewis et al, 2001; Zandbergen et al., 2003).

Pueden dar lugar a hiperpotasemia, especialmente en pacientes tratados con diuréticos o deshidratados.

Con aliskireno, DAP, AINE e IECA los efectos aditivos podrían aumentar el riesgo de hiperpotasemia y también con suplementos de potasio y heparinas.

Hay que tener precaución en pacientes con IR ya que el medicamento podría acumularse, por lo que se recomienda reducir o ajustar la dosis. La asociación con otros fármacos que inhiben SRAA (IECA, ARAII o aliskireno) se asocia a un incremento de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal comparado con monoterapia, especialmente en pacientes diabéticos y con la función renal alterada. En esta combinación se aconseja siempre monitorizar PA, función renal y electrolitos. Deben emplearse con precaución en pacientes con estenosis arterial renal (Martindale, 2008).

No se debe asociar con aliskireno en pacientes con diabetes y con insuficiencia con valores de FG < 60 ml/min.

#### **C09XA.** Inhibidores de la renina.

*Principio activo/Medicamentos:*

*Monofármaco:* Aliskireno (Rasilez).

*Asociado con hidroclorotiazida:* Aliskireno/HCTZ (Rasilez HCT).

Producen una inhibición directa, selectiva y potente sobre la renina, por lo que disminuye la formación de angiotensina I y II consiguiendo un efecto hipotensor. En monoterapia tiene un efecto comparable a IECA o ARA-II

Están indicado para hipertensión arterial, solo o asociado con otros fármacos.

Según Catalá y Macías (2014) produce hiperpotasemias con poca frecuencia (0,1-1%), en monoterapia, pero son más frecuentes (1-10%) cuando se asocia a IECA y en pacientes diabéticos. Se recomienda especial precaución y un control rutinario de electrolitos y de la función renal en diabéticos, ER o IC.

Interaccionan con AINE, lo que podría dar origen a una reducción del efecto hipotensor por disminuir la síntesis de prostaglandinas, por lo que se recomienda precaución en personas de edad avanzada, monitorizando el efecto antihipertensivo y la función renal. La utilización conjunta con IECA y ARA-II puede aumentar el riesgo de un incremento los niveles de potasio.

Otros medicamentos que se citan con los cuales pueden interaccionar provocando hiperpotasemia son, los DAP (espironolactona), suplementos de potasio,

ciclosporina, trimetoprim y heparinas. En estas combinaciones se recomiendan controlar los niveles de potasio y la función renal y muy especialmente en diabéticos y pacientes con insuficiencia renal.

Está contraindicada la combinación con IECA, ARA-II en pacientes diabéticos. Se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente en caso de diarrea grave y persistente y angioedema.

Se debe tener mucha precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (FG < 60 ml/min) y en personas mayores.

**J01EA, J01EE.** Otros quimioterápicos: trimetoprim y similares solos.

*Principio activo/Medicamentos:*

Trimetoprim (Tediprima) Trimetoprim/Sulfametoxazol (Septrin, Septrim forte).

Actúa al inhibir las enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano.

Se utilizan tanto solo como en combinación con el sulfametoxazol, que actúa también inhibiendo la síntesis de fólico.

Están indicados para el tratamiento de infecciones urinarias y prostatitis y en exacerbaciones de EPOC y tratamiento de segunda línea de otitis media, tifoideas, paratifoideas, disentería bacilar y cólera.

Como efectos adversos se producen aumentos de creatinina y urea en sangre, lo que no está claro si corresponde a un trastorno renal real o pudiera ser debido a una inhibición en la secreción tubular de creatinina (Martindale, 2008).

En algunos trabajos, como el realizado por Perazella (2000), se citan episodios de hiperpotasemia en infectados por VIH con neumonía por *Pneumocystis carinii* y en personas mayores, que puede ocasionarse por su capacidad para disminuir la excreción de potasio, como ocurre con amilorida y además puede potenciarse por el uso de IECA.

Interacciona con aliskireno y quinapril (IECA) pudiendo aumentar considerablemente el riesgo de producir hiperpotasemia, por lo que en caso de administrar conjuntamente se recomienda monitorizar el potasio y especialmente en pacientes de riesgo.

Está contraindicado en hepatopatía e IR grave y en estos casos se debe tener precaución debiendo ajustarse la dosis en estos pacientes.

**L04AD.** Inmunosupresores: inhibidores de la calcineurina.

*Principio activo/Medicamentos:*

Ciclosporina (Sandimmun, neoral), Tacrolimus (Advagraf, Adoport, Modigraf, Prograf, Tacni, Tartrime).

Actúan disminuyendo la respuesta inmunitaria celular. Tacrolimus produce una respuesta 100 veces mayor que ciclosporina en la inhibición selectiva de ciertas citoquinas. Ambos medicamentos son utilizados como inmunosupresores para evitar los trasplantes de órganos, hepáticos, renales o cardíacos (Oppenheimer et al., 2012).

Pueden producir IR por neurotoxicidad, normalmente ligera, que disminuye al aumentar la diuresis mediante hidratación o con manitol si precisara. También pueden producir, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, erupción cutánea, angioedema o alteración de la presión arterial, entre otros muchos efectos adversos que ocasiona. De las alteraciones hidroelectrolíticas que producen, la hiperpotasemia es la más común, por lo que se recomienda monitorizar las concentraciones estos fármacos (Martindale, 2008).

Se debe evitar su uso conjunto con ciclosporina, así como su combinación con DAP o suplementos de potasio, ya que se puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (Villa, 2015).

También en combinación con ahorradores de potasio, IECA, ARAII, corticoides o beta bloqueantes aumentará el riesgo de hiperpotasemia (CGCOF, 2014).

Las estatinas que se metabolizan por citocromo P450 (lovastatina, simvastatina, atorvastatina...), pueden aumentar sus niveles plasmáticos, pudiendo incrementar sus efectos tóxicos musculares tales como dolor y debilidad muscular, miositis y rabdomiolisis (CGCOF, 2014). Estos efectos de lisis celular podrían aumentar los niveles de K, con lo que a pesar de que no son un grupo directamente relacionado con el riesgo de hiperpotasemias y siendo muy frecuente la combinación de estos con las estatinas, con el objeto del control o prevención de las cifras de



lipemia, es recomendable controlar los niveles de potasio. En situaciones de riesgo será conveniente ajustar y disminuir la dosis de estatinas (Orozco y Benavente, 2010; Henares-García, 2012).

Otro grupo a tener en cuenta son los fibratos (Fenofibrato y bezafibrato) en pacientes trasplantados pueden causar un deterioro de la función renal, aunque reversible, por lo que deberá monitorizarse estrictamente la función renal. Lo mismo se puede aplicar a otros fármacos con posible efecto nefrotóxico como AINE, aminoglucósidos, anfotericina B o diuréticos de asa (Mora, 2012).

Se ha asociado a tacrolimus con episodios de hiperpotasemias en pacientes trasplantados, en cifras de un 31% en trasplantados de riñón y hasta en un 45% en trasplantados de hígado, por lo que debe tenerse mucha precaución en su combinación con otros fármacos inductores de hiperpotasemia, recomendándose tanto la monitorización de sus niveles, así como el control de los niveles de creatinina, la tasa de filtración glomerular y la diuresis (Martindale, 2008).

#### **M01AB, M01AC, M01AE y M01AG. Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE).**

##### *Principio activo/Medicamentos:*

Aceclofenaco (Airtal), Diclofenaco (Voltaren, Voltaren retard, Dolotren), Indometacina (Inacid, Artrinovo, Flogoter), Ketorolaco (Toradol), Lornoxicam (Acabel, Bosporon), Meloxicam (Movalis, Parocin), Tenoxicam (Reutenox), Dexibuprofeno (Atriscal, Seractil), Dexketoprofeno (Enantyum, Adolquir, Ketesse, Quiralam), Ibuprofeno (Neobrufen, Alginasdin, Doctril, Dalsy, Dolorac, Espidifen, Gelofeno, Junifen, Saetil), Ketoprofeno (Orudis, retard, Fastum), Naproxeno (Antalgin, Naprosyn), Acido mefenámico (Coslan).

Inhiben la síntesis de prostaglandinas, al bloquear la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina, lo que le confiere capacidad analgésica, antipirética y antiinflamatoria potente.

En general, están indicados para artrosis, artritis, artritis reumatoide, alteraciones y dolores musculoesqueléticos agudas, gota, dismenorrea primaria. Algunos antiinflamatorios, como dexketoprofeno, son muy eficaces para el dolor postoperatorio. Existen pocas diferencias entre la actividad de casi todos los del

grupo, por lo que su prescripción depende en gran medida del criterio del profesional (Martindale, 2008).

Las reacciones adversas más comunes son las alteraciones gastrointestinales (dispesia, dolor abdominal, náuseas y diarrea). En algunos casos producen alteraciones renales, debido a la inhibición de prostaglandinas. Si hay una vasoconstricción renal, las prostaglandinas favorecerán la vasodilatación para aumentar el flujo sanguíneo renal y así mantener la función renal (Whelton y Hamilton, 1991).

En aquellos pacientes en los que la función renal se mantiene por el efecto de las prostaglandinas, tienen un mayor riesgo de toxicidad al administrar AINE; se trata de pacientes con trastornos circulatorios, personas de avanzada edad, con IC, nefropatía vascular, o tratados con otros fármacos que alteren la función renal (Whelton y Hamilton, 1991; Harris, 1992; Brenner, 2004; Levey y Coresh, 2012).

Incluso autores como Harris (1992), dicen que los AINE, pueden interaccionar con fármacos antihipertensivos como aliskireno, IECA, beta bloqueantes o DAP, pudiendo contrarrestar los efectos antihipertensivos y los diuréticos.

Otro efecto producido al asociar AINE con otros fármacos que disminuyan la función renal, es una menor excreción del medicamento, y por tanto su acumulación y posible toxicidad. Por otra parte, podrían incrementar el riesgo de hiperpotasemia (Martindale, 2008).

Su asociación con los IECA, está muy estudiada, ya en agosto de 2003 el Comité de Farmacovigilancia Australiano publicó que más del 50% de los casos de IR se producía con esta asociación de fármacos y que la tasa de mortalidad en los casos descritos era de un 10%, cifra realmente alarmante (Martindale, 2008).

Los AINE pueden también incrementar el efecto nefrotóxico de ciclosporina y tacrólimus (Villa, 2015).

El uso simultáneo y prolongado con paracetamol, que es una situación que se produce con mucha frecuencia y que puede aumentar el riesgo de desencadenar efectos adversos renales (CGCOF, 2014).

Habrá que tener precaución en aquellos pacientes de riesgo a estas alteraciones renales como aquellos que presenten, IC, IR, insuficiencia hepática, ascitis, hiperreninemia, hiperaldosteronemia, shock, sepsis, lupus eritematoso, deshidratación o tratados con otros fármacos hiperkalemiantes. El uso muy

prolongado o abuso de los AINE puede provocar una nefropatía y acabar con una IR (De Broe et al, 1998)

Se trata de medicamentos contraindicados en pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica e IR grave. Además, hay que tener precaución en personas con hipertensión arterial, IC o edema, ya que los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua pudiendo agravar los estados de los pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión (Alcazar et al., 2008; Martínez et al., 2012).

El efecto de casi todos los AINE sobre personas con riñón sano es prácticamente inexistente, sin embargo en las personas con un flujo sanguíneo renal disminuido y que por tanto necesitan el efecto vasodilatador de las prostaglandinas para mantener la perfusión renal, como son aquellos pacientes de edad avanzada con ICC, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, fallo renal, diabéticos, personas con deshidratación (quemados, diarreas agudas...), la administración de AINE puede desencadenar una IR oculta o latente. En este tipo de personas es muy importante controlar la función renal y la diuresis durante el tratamiento (López et al., 2001).

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido (MHRA) recomienda, desde 2010, en las primeras fases utilizar los AINE en las dosis menores, los de menor perfil de riesgo digestivo y no utilizar dos AINE a la vez (Martindale, 2008).

Destacar que en este grupo se encuentra, el único medicamento inductor de hiperpotasemias sin receta autorizado en España, que es el Ibuprofeno 400 mg. Su uso está muy extendido entre la población de edad avanzada, que busca sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Por ello, se estima que el farmacéutico deberá hacer una valoración bastante exhaustiva en su dispensación a personas mayores, tratando de conocer la medicación que consume el paciente y si presenta alguna patología renal o diabetes, y en todo caso aconsejando un uso muy limitado (CGCOF, 2014; Alcántara y Sánchez, 2016).

Autores que han estudiado la hiperpotasemia en profundidad, como Hook et al. (1993), Palmer (2004; 2010) y Hollander-Rodríguez y Calvert (2006), destacan la importancia de conocer y controlar los medicamentos sin receta y plantas medicinales que utilicen los pacientes de riesgo, específicamente referido al consumo de AINES.

#### **4.1.2. Revisión de evidencias de hiperpotasemia: estudios y casos clínicos**

Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios y casos clínicos en los cuales se analizan los problemas de pacientes que ingresan por hiperpotasemia en las urgencias hospitalarias; en ellos se analizan las principales causas y factores desencadenantes de este trastorno y se busca una explicación al aumento del número de casos (Juurlink et al., 2004).

Con el fin de conocer más a fondo esta problemática, se han revisado trabajos de una tipología muy variada tanto a nivel tipo de estudio (prospectivo, retrospectivo, observacionales, etc...), en número de pacientes (pequeños grupos, grupos grandes y metaanálisis de grandes poblaciones), como con diferentes objetivos en el estudio (análisis de los ingresos por urgencias por hiperpotasemia, incidencia de hiperpotasemia en pacientes tratados con determinados fármacos, hiperpotasemias relacionadas con patologías) y principalmente realizados en Madrid y otras ciudades de España, aunque también por su importancia, estudios realizados en otros países.

A partir de la búsqueda realizada en Medline y en Google académico, se encontraron 53 publicaciones de las cuales se seleccionaron 21 por ser trabajos que relacionaban de forma directa la aparición de hiperpotasemia con el consumo de medicamentos, en personas de edad avanzada y con enfermedades crónicas y que en sus conclusiones se hacían recomendaciones específicas para su prevención. De los 21 escogidos, 15 fueron estudios clínicos y 6 casos clínicos. Las características principales se recogen en el Cuadro 11, los estudios clínicos realizados en España, en el Cuadro 12, los estudios clínicos realizados en otros países y en el Cuadro 13 de los casos clínicos y finalmente se hace un comentario general de los resultados que se presentan en las diferentes publicaciones.

**Cuadro 11. Estudios clínicos realizados en España**

Autor/Año	Ciudad	Tipo de estudio/ Duración	N	Edad Media	Enfermedades	Medicamentos responsables	Datos del estudio
Iglesias et al., 2002	Vizcaya	Prospectivo de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con K>5 mEq/L. 8 meses.	262	72,9	ERC (FG<50)	DAP, IECA, AINE, SP Heparinas	Tomaba algún medicamento inductor de HPK: 89%
Hernández et al., 2004	Madrid	Observacional prospectivo sobre la incidencia de HPK>6 mEq/L. 3 años.	10	73,9	IRC 70%, ICC 70% DM 60%	Espironolactona IECA	Síntomas observados: Astenia, debilidad extremidades y alteraciones cardiacas. Mortalidad: 50%
Ocaña et al., 2004	Madrid	Observacional retrospectivo de consultas de nefrología, pacientes con K>7 mEq/L. 3 años.	87	73,3	HTA 79,3%, ECV 62%, ERC 60% DM 49%	IECA 45% Espironolactona 41%	Tomaba algún medicamento inductor de HPK: 64% Combinación de medicamentos inductores de HPK: 53% Síntomas observados: Astenia, debilidad extremidades inferiores y alteraciones de conciencia. Mortalidad: 22%
Peña et al., 2009	Huesca	Observacional retrospectivo para detectar HPK en pacientes con ER oculta mediante determinación FG. 12 meses.	3282	>65	ER	AINE, IECA, ARAII	En 291 se detectó ER oculta (FG<60). Tomaba algún medicamento inductor de HPK: 72,5% HPK tuvo 14%
Quiñones et al., 2010	Vizcaya	Estudio observacional prospectivo, consulta de preoperatorio de hospital, para detectar hiperpotasemia, K> 6 mEq/L. 3 meses.	300	77	HTA, ICC, IAM, EPOC	Digoxina, IECA, DAP	Se detectaron 35 casos de HPK (11,7%)
Espinel et al., 2013	Barcelona	Observacional doble ciego en pacientes ERC-3 con IECA/ARA. 3 meses.	30	60	ERC estadio 3 (FG<60)	ARAI (Olmesartan) IECA (Enalapril)	K>5 entre 37-40% El 50% de los que se controló la dieta no tuvo HPK
Sequera et al., 2014	Madrid	Observacional transversal sobre prevalencia de HPK en pacientes ingresados en hospital. 1 año.	11856	74	HTA, ICC, ERC, DM, Hepatopatía		HPK diagnosticada en informe médico 0,8% HPK detectada en laboratorio 26% K= 5-5,9: 87,6% (HPK leve) Tomaba algún medicamento inductor de HPK: 76% Combinación de medicamento inductores de HPK: 54,8%

**Cuadro 12. Estudios clínicos realizados en otros países**

Autor/Año	País/ Ciudad	Tipo de estudio/ Duración	N	Edad Media	Enfermedades	Medicamentos responsables	Datos del estudio
Acker et al., 1998	EEUU Pittsburg	Prospectivo de pacientes ingresados en urgencia por HPK (K>6). 4,5 meses.	242	>65	IR 77% DM 48%	IECA, ARAII	Tomaba algún medicamento inductor de HPK: 63%
Schepkens et al., 2001	Bélgica Gante	Observacional prospectivo pacientes ingresados urgencia por HPK (K>6). 6 meses.	25	74	ECV 100% DM 20% IR	Espironolactona IECA	Combinación de medicamentos de HPK: 48% Mortalidad: 8%, UCI: 48% Hospitalización de 12 días de media.
Juurlink et al., 2004	Canadá Ontario	Observacional retrospectivo: Ingresos por IC e HPK entre los años 1994 y 2001. 7 años.	1,3 Mil	>66	ERC DM	IECA Espironolactona	Incremento de la prescripción de espironolactona 338%, de ingresos por HPK 118%, de mortalidad por HPK 566%
Restrepo, 2005	Colombia Manizales	Observacional descriptivo retro/prospectivo sobre pacientes con HPK. 3 meses.	17	65	ECV 71%, HTA 60% DM 41%	Espironolactona IECA ARAI	Mortalidad: 29% Ingreso en UCI: 60% Tiempo medio de hospitalización: 7 días
Aguirre et al., 2007	Colombia Manizales	Observacional prospectivo para ver la relación entre medicamentos y pacientes con IC, FG>60. 6 meses.	30	67	IAM 66% ICC ERC estadio 2	Espironolactona IECA ARAI	23,3% sufrió hiperpotasemia
Egido, Lobos, 2011	Canadá Alberta	Cohortes retrospectivo HPK (K>6) en pacientes con IECA o ARAII, comparando mono y politerapia. 4 años y 5 meses.	32312	76,1		IECA ARAI	HPK en monoterapia 0,9/1000 pacientes HPK en politerapia 2,4/1000 pacientes Del total de K>6: 94,6% un medicamento 5,4% varios medicamentos, 60,6% IECA, 28,7% ARAII.
Catalá y Macias, 2013	Varios países	Metaanálisis de e.c. para evaluar riesgos a HPK en diabéticos. 12 años.	11543		DM	IECA ARAI Aliskireno	El riesgo de HPK en politerapia es un 43% mayor que en monoterapia
Loutradis et al., 2015	Grecia Tesalónica	Estudio casos-contróles; compara la prevalencia de HPK en diabéticos y no diabéticos, en relación con valores de FG.	360	74	DM	IECA y ARAII	HPK en ERC-Estadio 3: Diabéticos 28,6%, no diabéticos 17,5%. HPK en ERC-Estadios 2 y 4, no hay diferencia.

**Cuadro 13. Casos clínicos**

Autor/Año	País	Tipo de Caso/ Hospital	Edad	Enfermedades	Medicamentos responsables	Datos del caso
Lima et al., 2008	España Cáceres	HPK grave asociada a tratamientos. Hospital de Coria.	74	ICC, ERC, HTA, DM, Hipertiroidismo	Espironolactona Candesartan (ARAI)	Creatinina= 1,4 mg/dl FG= 39 ml/min. K=8,2 mEq/L
Suárez et al., 2010	España Gijón	Riesgo HPK en ancianos con tratamientos. Hospital de Cabueñes.	82	ICC	IECA, digoxina	K= 6,8 mEq/L. Signos: Confusión mental, deshidratación. PA=120/60
Ly Pen y Pérez-Lázaro, 2010	España	HPK en diabetes tipo 2 y neuropatía.	68	HTA, DM, Hiperuricemia	IECA, metformina	K= 5,9 mEq/L. Signos: Molestias y debilidad piernas, insomnio, Microalbuminuria= 240 mg/min
Faur et al., 2013	España Gerona	Disfunción de marcapasos por HPK. Hospital de Gerona.	72	ECV, DM, ERC	IECA, metformina	K=8,2 mEq/L Signos: Debilidad muscular general
Díaz, Fernández, 2010	Colombia Cali	HPK en paciente con infección urinaria, asociada al quimioterápico. Hospital de Cali.	84	ICC, IRC, ECV, Fibrosis pulmonar	Trimetoprim	K=6,23 mEq/L. Creatinina= 1,1 mg/dl.
Díaz et al., 2015	Chile Viña del Mar	HPK extrema en un caso de Acidosis láctica. Hospital Naval.	74	DM, HTA, ERC, ECV	Espironolactona, metformina, bisoprolol (betabloqueante)	K=15,4 mEq/L. Acidosis láctica severa. Deshidratación y sobredosisificación de metformina

La realización de los estudios clínicos revisados comprende el periodo entre los años 1998 y 2015. La duración fue bastante variada; por una parte, hay un grupo de corta duración, entre 3 y 8 meses y otro grupo de más larga, entre 1 y 12 años. Su tipología es muy variada; principalmente son estudios observacionales prospectivos y retrospectivos y hay un trabajo de caso-control (Loutradis et al., 2015) y otro transversal de análisis de prevalencia de hiperpotasemia (Sequera et al., 2014).

El número de pacientes de cada estudio es diverso, desde pequeños grupos, entre 10 y 30 pacientes, grupos de tipo medio, entre 242 y 360 pacientes, a grupos de población mayores, superiores a 3.000 pacientes, que nos van a dar una información más epidemiológica. Juurlink et al. (2004) analiza la incidencia de hiperpotasemia en una población de 1,3 millones de pacientes.

Dentro de los 7 estudios clínicos realizados en España, hay 3 que lo fueron en Madrid, dos del año 2004, uno y del 2014; los tres son duración superior a 1 año. Además, son diferentes, siendo observacionales prospectivo, retrospectivo y transversal de prevalencia. La edad media de los pacientes fue bastante parecida, entre 73,3 - 74 años. Hernández et al. (2004) y Sequera et al. (2014) llegan a una misma conclusión muy importante; que un porcentaje del 53% y del 54,8%, respectivamente, de los pacientes que habían padecido hiperpotasemia tomaban una combinación de medicamentos inductores.

La mayoría de trabajos fueron realizados en hospitales y analizan las características de los pacientes que ingresaron por hiperpotasemia; se observa que varían los valores de hiperpotasemia y la mayoría consideran valores de  $K > 6$  mEq/L, es decir moderada o grave, según la clasificación de Húmera et al., (2012); algunos consideran el  $K > 5$  mEq/L lo que correspondería a una hiperpotasemia leve, moderada o grave, según el caso.

De los estudios clínicos que realizaron un análisis respecto los datos de incidencia de hiperpotasemia en un tipo definido de población; los valores variaban mucho, entre un 11,7%, 14%, 23,3% o 37-40% dependiendo de las variables consideradas y la población incluida.

En el estudio de Sequera et al. (2014) se analizan en profundidad las hiperpotasemias detectadas mediante los valores de las analíticas y se puede observar que la gran mayoría de las hiperpotasemias, corresponden a hiperpotasemias leves ( $K > 5$ ), en un 87,6%, un 9,8% moderadas y solo un 2,6% son hiperpotasemias graves potencialmente fatales. Este aspecto es importante a tener en cuenta, ya que probablemente esta gran mayoría de casos leves, que pueden permanecer asintomáticas, constituyen una población de riesgo grave, ante cualquier factor desencadenante.

Coinciden bastante los datos de estos trabajos respecto a la edad media de los pacientes, siendo en su mayoría superior a 65 años y estando la mayor parte de ellos en un intervalo de edad media entre 72 y 77 años.

Respecto a las enfermedades que padecían los pacientes incluidos en los estudios mayoritariamente fueron insuficiencia renal, con cifras entre un 40% y un 77%, diabetes mellitus entre un 20-49% y enfermedades cardiovasculares entre un 62-100%.



Las tasas de mortalidad observada en estos estudios variaron entre un 8% y un 50%, estando una mayoría entre 22-29%, no todos los estudios detallan los fallecimientos.

De los medicamentos inductores consumidos, se vio que entre un 63-89% tomaba al menos un medicamento inductor y que entre un 48-54,8% tomaban una combinación de medicamentos inductores.

Los seis casos clínicos que han sido revisados (Cuadro 13) aportarían mucho detalle sobre las características y evolución de los pacientes durante el episodio de hiperpotasemia grave. Cuatro casos corresponden a ingresos producidos en hospitales españoles y dos de otros países. La mayoría de pacientes ingresaron en el hospital con síntomas de debilidad muscular, confusión mental e insomnio.

La edad de estos enfermos osciló entre 68 y 84 años y todos ellos padecían una enfermedad cardiovascular, cuatro una insuficiencia renal, y otros cuatro una diabetes.

También todos ellos eran pacientes polimedicados, siendo los medicamentos más consumidos IECA, espironolactona y metformina.

Los valores de potasio en sangre detectados al ingreso oscilaron entre 5,9-8,2 mEq/L, destacando aparte una situación de potasio extrema de 15,4 mEq/L con acidosis láctica y deshidratación provocada por una sobredosificación de metformina.

En términos generales, los trabajos revisados identifican un tipo de individuo de riesgo a padecer un episodio de hiperpotasemia, que se trataría una de persona mayor con una función renal disminuida, alguna otra patología crónica como diabetes o enfermedades cardiovasculares y con mucha problemática de salud.

En este tipo de pacientes el empleo de determinados medicamentos tiene un efecto beneficioso para sus enfermedades, especialmente cardiovasculares y renales, pero a la vez pueden suponer un riesgo añadido al incrementar los valores de potasio en sangre. Por ello, casi todos los trabajos coinciden en comenzar con dosis bajas de estos fármacos, especialmente espironolactona, IECA, ARA-II y AINE. Además, en diversos trabajos se demuestra que la combinación de varios fármacos hiperkalemiantes incrementa de forma notable este riesgo, por lo que estos pacientes requieren una mayor vigilancia.

También la mayoría de los estudios coinciden en que se debe tener un estricto y frecuente control en estos pacientes tanto en sus síntomas como en sus

valores analíticos, especialmente en los de potasio en sangre y los que muestran la función renal.

Para finalizar este capítulo y valorar la importancia de cada medicamento, en la Tabla 1 se incluyen los medicamentos que se han analizado en los estudios y casos clínicos que hemos revisado; se han agrupado según la clasificación ATC considerada en el punto 4.1.1 y se ha establecido el porcentaje de cada grupo respecto al total teniendo en cuenta el conjunto de citas que aparecen en los distintos trabajos.

**Tabla 1. Importancia de los medicamentos inductores según los estudios y casos clínicos revisados, clasificados según ATC.**

<b>Grupo</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Nº medicamentos en estudios y casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
A10B2	Hipoglucemiantes orales: Biguanidas	3	6,3
A12B2	Suplementos minerales de potasio	1	2,1
B01AB	Antitromboticos: Heparina y derivados	1	2,1
C01AA	Glucosidos cardiotonicos de digital	2	4,2
C03DA	Diuréticos antagonistas de aldosterona (DAP)	10	20,8
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	1	2,1
C09AA	Inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa (IECA)	17	35,4
C09CA	Antagonistas de la angiotensina-II (ARAI)	9	18,7
C09XA.	Inhibidores de la renina	1	2,1
J01EA J01EE	Otros quimioterápicos: Trimetoprim y similares solos	1	2,1
L04AD	Inmunosupresores: inhibidores de la calcineurina	0	0
M01AB M01AC M01AE M01AG	Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)	2	4,2

En relación a los medicamentos, los más utilizados fueron IECA (35,4%), diuréticos antagonistas de aldosterona (20,8%), ARAll (18,7%), biguanidas (6,3%), AINE (4,2%) y digoxina (4,2%). No se citan los inmunosupresores al ser unos medicamentos de uso muy limitado a situaciones como trasplantes de órganos.

#### **4.1.3. Nivel de importancia de los medicamentos inductores de hiperpotasemia**

Una vez descritos los principales medicamentos inductores de hiperpotasemia, y revisados los estudios y casos clínicos más relevantes en relación a ellos, pretendemos establecer su nivel de importancia como desencadenantes del problema. Para establecer estos niveles vamos a tener en cuenta el siguiente criterio:

- Las notas informativas publicadas por la AEMPS (Cuadro 5, punto 1.3).
- Datos de las reacciones adversas procedentes de la revisión de los grupos farmacológicos, según las cuatro fuentes bibliográficas consultadas y utilizadas en el punto 4.1.1. Si las cuatro fuentes citaban la hiperpotasemia como posible reacción adversa del medicamento se estableció un valor del 100%, si eran tres un 75%, si eran dos un 50%, una un 25% y ninguna 0%.
- Datos de las interacciones descritas, para los diferentes grupos farmacológicos, también según las cuatro fuentes bibliográficas consultadas y utilizadas en el punto 4.1.1. Si las cuatro fuentes citaban la hiperpotasemia como posible consecuencia al interaccionar con otro medicamento, se estableció un valor del 100%, si eran tres un 75%, si eran dos un 50%, una un 25% y ninguna 0%.
- Datos de los medicamentos citados en la revisión de estudios y casos clínicos (Tabla 1, punto 4.1.2.).

De cada uno de estos apartados, se ha calculado el total de medicamentos inductores de hiperpotasemia y a partir de este dato el porcentaje correspondiente a los diferentes grupos farmacológicos establecidos por la ATC.

Para deducir lo que hemos denominado nivel de importancia, se han sumado los porcentajes correspondientes a todos los apartados. Una vez establecida esta suma se ha tenido en cuenta el valor medio, en número. Todos los grupos que están por encima de este número los hemos denominado A, esto es, de mayor importancia

o potencialmente más peligrosos como inductores del problema. Aquellos cuyo número es inferior al valor medio, se denominan B, esto es, menos problemáticos.

En la Tabla 2 se recogen estos datos que van a permitir establecer los niveles A y B de peligrosidad de los medicamentos inductores de hiperpotasemia, y que se tendrán en cuenta más adelante para establecer el plan de actuación.

**Tabla 2. Valoración y clasificación del nivel de importancia de los medicamentos inductores de hiperpotasemia**

Grupo	Denominación	Datos Notas Informativas	Reacciones adversas	Interacciones	Datos Estudios	Total	Nivel
A10B2.	Hipoglucemiantes orales: Biguanidas	0	25	0	6,3	31,3	<b>B</b>
A12B2	Suplementos minerales de potasio	6,2	100	100	2,1	208,3	<b>A</b>
B01AB	Antitrombóticos: Heparina y derivados	6,2	100	75	2,1	183,3	<b>A</b>
C01AA	Glucósidos cardiotónicos de digital	0	0	50	4,2	54,2	<b>B</b>
C03DA	Diuréticos antagonistas de aldosterona (DAP)	6,2	100	100	20,8	227	<b>A</b>
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	6,2	0	50	2,1	58,3	<b>B</b>
C09AA	Inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa (IECA)	25	100	100	35,4	260,4	<b>A</b>
C09CA	Antagonistas de la angiotensina-II (ARAI)	25	100	100	18,7	243,7	<b>A</b>
C09XA.	Inhibidores de la renina	18,7	100	100	2,1	220,8	<b>A</b>
J01EA J01EE	Otros quimioterápicos: Trimetoprim y similares solos	0	50	50	2,1	102,1	<b>B</b>
L04AD	Inmunosupresores: inhibidores de la calcineurina	0	100	75	0	175	<b>A</b>
M01AB M01AC M01AE M01AG	Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)	6,2	100	100	4,2	208,4	<b>A</b>

El valor máximo encontrado es de 260,4 y el valor medio del sumatorio de todos los datos es de 160,23. A partir de aquí, encontramos 8 grupos terapéuticos

que se sitúan por encima de 160,23, esto es, los que denominamos A y solo 4 por debajo, o correspondientes a B.

De los 12 grupos farmacológicos analizados, se han definido 8 como de un nivel de importancia A, es decir que por sí mismos plantean riesgo y 4 de un nivel B o de un menor riesgo de desencadenar un episodio de hiperpotasemia; por sí mismos el riesgo es muy bajo, pero en combinación con otro medicamento inductor puede aumentar de forma considerable dicho riesgo.

Los medicamentos o grupos con más puntuación son IECA, ARAII, Diuréticos antagonistas de aldosterona, Inhibidores de renina, AINE y suplementos de potasio, todos ellos superan los 200 puntos de valoración. De ellos deberemos prestar mucha atención a los IECA y ARAII tanto por su alta prescripción como por su relación con las patologías cardíacas, renales y diabetes. Tanto los diuréticos como los inhibidores de renina son también importantes, pero su menor prescripción hace que la frecuencia de uso sea mucho menor.

El grupo de los AINE es también muy importante tanto por su alta prescripción como por la gran cantidad de medicamentos que se dispensan en formatos de medicamentos sin receta. Varios autores que han estudiado las hiperpotasemias destacan la importancia de conocer y controlar los medicamentos publicitarios que utilicen los pacientes de riesgo, específicamente referido al consumo de AINES (Palmer, 2004; Hollander-Rodríguez y Calvert, 2006; Palmer, 2010).

Los otros dos grupos del nivel A, la Heparinas y los Inmunosupresores, aun siendo considerados importantes en base a la revisión farmacológica realizada, son de menor relevancia, debido tanto a una menor prescripción, como a que no están tan asociados a las enfermedades crónicas estudiadas como son las ECV y la ERC (Arrieta et al., 2007).

De los medicamentos de nivel B, cabe destacar las biguanidas (metformina), los betabloqueantes y la digoxina por su alta frecuencia de consumo en diabéticos y enfermos ECV; por sí mismos plantean un riesgo bajo, pero es muy probable encontrarlos en combinación con medicamentos del nivel de importancia A por lo que incrementarían el riesgo ya existente para estos pacientes.

Respecto al efecto de la combinación de varios fármacos, se ha visto que supone un incremento en el riesgo. Por tanto, vamos a considerar la combinación de varios medicamentos inductores como un factor de consideración de riesgo mayor,

siempre que en esta combinación, al menos, haya un medicamento de nivel de importancia A.

Por poner un ejemplo ilustrativo, consideraremos de mayor riesgo una combinación de dos fármacos tipo AA (ibuprofeno y enalapril) que una combinación de fármacos AB (losartan y carvedilol).

Esta consideración siempre establecerá un concepto relativo, ya que como también se ha visto existen otras variables como son la edad, el estado de salud del individuo y sus enfermedades.

## **4.2. PROBLEMÁTICA DE HIPERPOTASEMIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

Uno de los objetivos de este trabajo es conocer la problemática de la hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid. Se pretende conocer el número de casos y la evolución que han tenido durante los últimos años y, en lo posible, establecer una relación con los factores estudiados en este trabajo: las patologías que pueden favorecer su aparición y el consumo de medicamentos inductores, todo ello en relación a las personas mayores.

Los procesos de hiperpotasemia grave o severa sintomática, como se ha visto, son episodios de una gravedad importante y con una mortalidad muy elevada que deberán ser tratados en centros hospitalarios con carácter de urgencia y que pueden presentar un pronóstico fatal en cuestión de minutos (Koç et al., 2000; Boada et al., 2012).

Los casos de hiperpotasemia leve o moderada no sintomática, son propios de los enfermos con insuficiencia renal crónica, en ellos, el control del potasio y de la función renal suponen una prioridad desde los servicios de nefrología y de atención primaria (López et al., 2001; Lazich y Bakris, 2014).

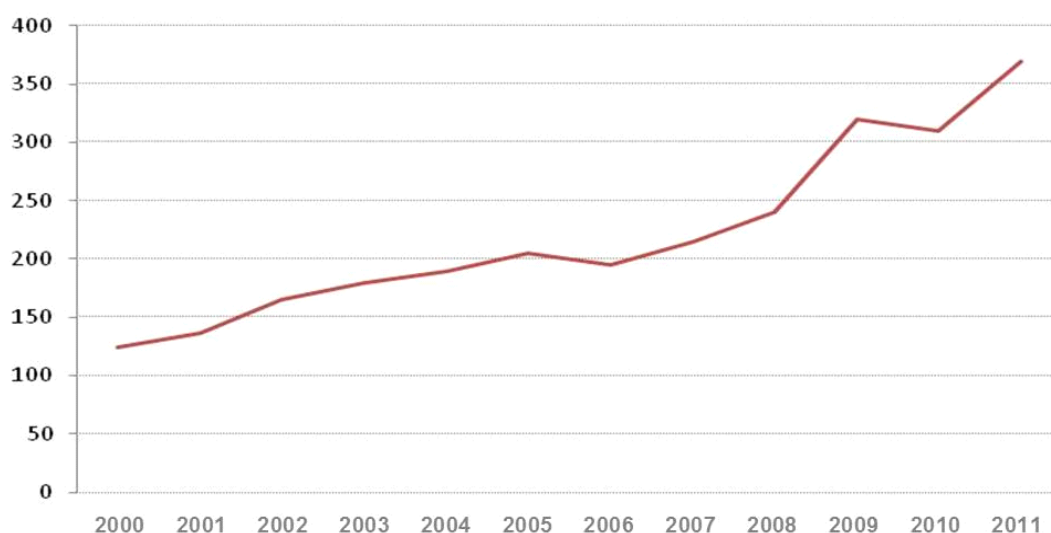
Las fuentes de información de los datos que se van a utilizar proceden, en su mayoría, del medio hospitalario, que es donde se registran los ingresos por urgencias; en ellas, quedan reflejados las causas de ingreso, o el control de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se declararan principalmente en los hospitales. En general, cuando es un ingreso por urgencias se realizan las pruebas analíticas para su diagnóstico, datos que son registrados en los documentos del hospital y que se manejan estadísticamente (Carrasco-Garrido et al., 2010).

La hiperpotasemia tiene una alta incidencia en los enfermos con ERCA, algunos en unidades de hemodiálisis o servicios de nefrología, por lo que también existen estadísticas en esta situación (National Kidney Foundation, 2016).

#### 4.2.1. Ingresos hospitalarios por hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid

Para realizar esta parte del trabajo se ha tenido acceso a los datos del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid del año 2011 y entre periodo de 2000 y 2011. También se ha consultado información del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, que publica en sus Boletines Informativos los datos referentes a las notificaciones de reacciones adversas de medicamentos recibidas.

Se tratarán, en primer lugar, los ingresos por hiperpotasemia grave en los hospitales de la Comunidad; su evolución se puede ver en la Figura 6; además, se ha considerado la importancia por edad y por sexo, lo que queda reflejado en la Figura 7 y también se han considerado las patologías que pueden incidir en la aparición de hiperpotasemia.

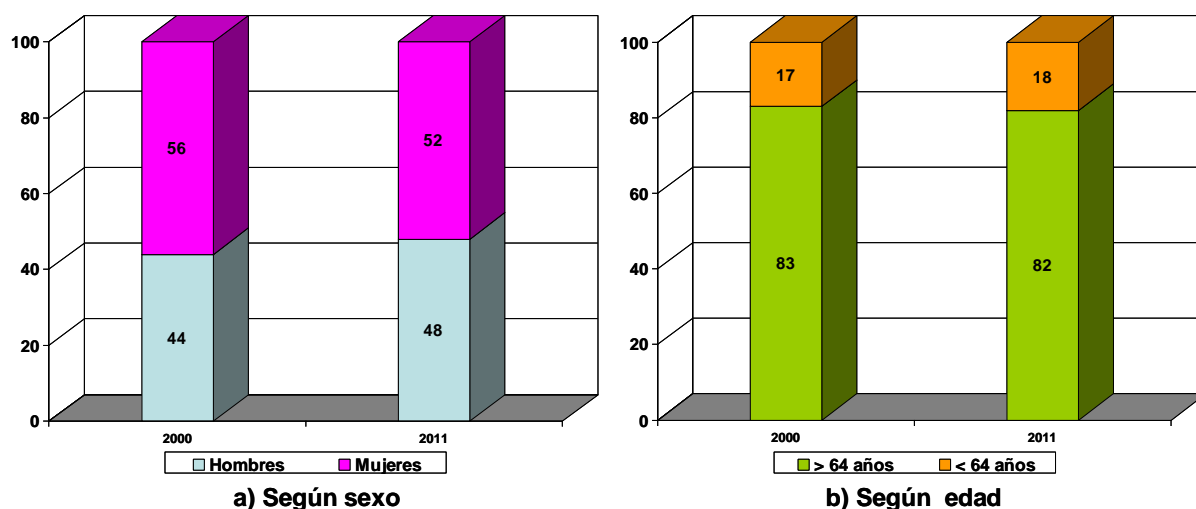


**Figura 6. Evolución de los ingresos por hiperpotasemia grave en hospitales de la CAM**  
Fuente: Instituto de estadística de la Comunidad de Madrid (2011)

Como se observa en la Figura 6, a lo largo de los años estudiados se aprecia un aumento progresivo e importante, de tal manera que se partió de 124 ingresos en 2000 y llegó a 370 en 2011, lo que supone un incremento de prácticamente un 200%.



Se observa una pendiente más pronunciada en la curva a partir del año 2006, y salvo una pequeña estabilización durante 2010, los demás años han seguido en una progresión ascendente. (Boletín Informativo de farmacovigilancia CAM, 2012).



**Figura 7. Ingresos a urgencias hospitalarias por hiperpotasemia grave en la CAM, según sexo y edad**

Fuente: Instituto de estadística de la Comunidad de Madrid (2011)

En relación a la incidencia del sexo (Figura 7a) y de la edad (Figura 7b), se observa que las diferencias no son excesivamente elevadas; fue algo superior en mujeres que en hombres. En cuanto a la edad, la población más afectada fue la mayor de 64 años (edad que se indica en la fuente bibliográfica) apareciendo en más del 80% de casos en ambos años estudiados. Estos datos determinan claramente la asociación de la hiperpotasemia con la edad avanzada.

Otro de los aspectos a destacar, son las enfermedades que presentaban los pacientes en el momento del ingreso, en el año 2011, lo que se detalla en la Tabla 3.

**Tabla 3. Características principales de pacientes con ingreso urgente por hiperpotasemia grave, en 2011, en hospitales de la CAM**

<i><b>Problema que padecen</b></i>	<i><b>Porcentaje</b></i>
Mayores de 64 años	83,4
Insuficiencia renal	51,4
Diabetes	32,1
Hipertensión arterial	28,6
Insuficiencia cardiaca	10,9
Acidosis	10,8
Hepatopatía crónica	7,4
Hipoaldosteronismo	1,1
Muertes	10,1

Fuente: Instituto de estadística de la Comunidad de Madrid (2011)

Del total de casos se recoge un 10% de fallecimientos. Esta alta tasa de incidencia, da idea de la gravedad que suponen estos episodios de hiperpotasemia grave y por tanto de la importancia que podría tener su prevención.

En relación a las patologías que afectan a esto pacientes, se observa que la más común es la IR, con un 51,4%; le siguen la diabetes con un 32%, hipertensión arterial (HTA) un 29% e insuficiencia cardiaca con un 11%.

Los datos nos indican que los pacientes que pueden padecer hiperpotasemia, son personas de edad avanzada, que padecen alguna o varias de las enfermedades siguientes: insuficiencia renal, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardiaca y que consumen uno o varios de los medicamentos inductores principalmente, diuréticos ahorradores de potasio (especialmente espironolactona), IECA, ARAII y AINE.

Estos datos coinciden con los de otros autores como, Svensson et al. (2004), Ramadan et al. (2005) y Ellison et al. (2015) en cuanto a que son los medicamentos más problemáticos.

#### **4.2.2. Notificaciones espontáneas por RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**

Otra fuente de información que se ha utilizado son los datos de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por hiperpotasemia, reportadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Se debe recordar que en las notas informativas se aconseja a los profesionales sanitarios comunicar los casos de aparición de dichas RAM.

Estas notificaciones reportadas por los profesionales sanitarios, como médicos o farmacéuticos, cuando observan un efecto adverso provocado por un medicamento, se hacen por medio de la “tarjeta amarilla” tanto en su versión tradicional en papel, como en la versión on-line disponible en la página web de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Estos datos se utilizan para definir y cuantificar los datos de seguridad de los medicamentos e incluso permiten hacer revisiones sobre éstos. Los centros de Farmacovigilancia realizan informes sobre estas situaciones que publican cuando se observan casos relevantes, desde el punto de vista de seguridad de los medicamentos (Canosa, 1992).

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, presentó en 2012 un informe estadístico de los datos de 2011 sobre notificaciones espontáneas de hiperpotasemia; en él se refieren tanto los aspectos relativos a las características de los pacientes que sufrieron este problema, como a los medicamentos o grupos de medicamentos que se notificaron principalmente como inductores de los episodios de hiperpotasemia (Boletín Informativo de Farmacovigilancia CAM, 2012).

En 2011, se reportaron 89 casos de hiperpotasemias iatrogénicas. Las características principales de los pacientes que fueron motivo de dichas notificaciones, en 2011, en la CAM, se recogen en la Tabla 4.

Como era de esperar, los pacientes más afectados son los de edad avanzada (mayor de 64 años) que suponen un 74,2%. Los fallecimientos representaron un 4,5%.

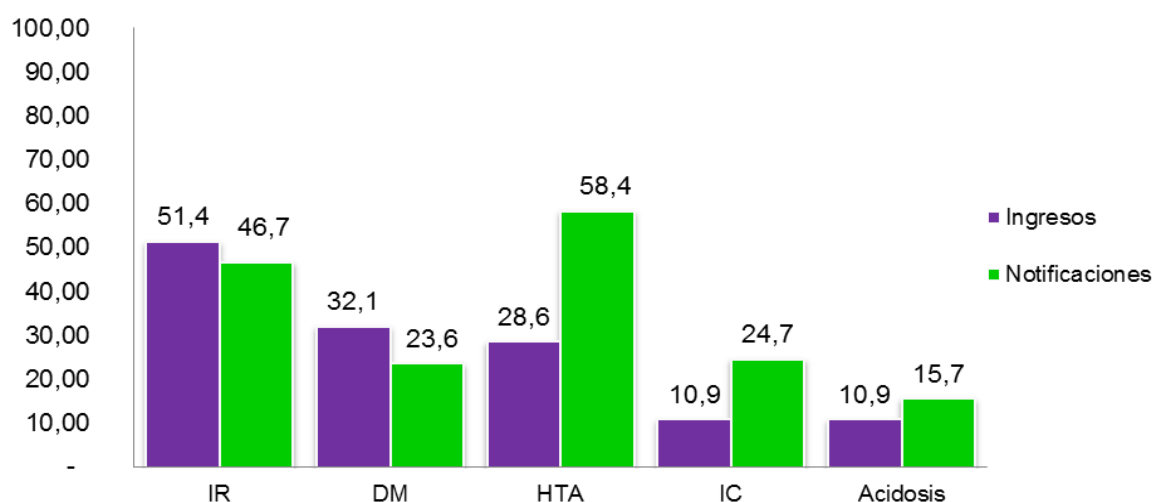
**Tabla 4. Características principales de los pacientes motivo de notificaciones espontáneas por hiperpotasemia, en 2011, en la CAM**

<i><b>Problema que padecen</b></i>	<i><b>Porcentaje</b></i>
Mayores de 64 años	74,2
Hipertensión arterial	58,4
Insuficiencia renal	46,7
Insuficiencia cardíaca	24,7
Diabetes	23,6
Acidosis	15,7
Hepatopatía crónica	7,9
Hipoaldosteronismo	0,0
Muertes	4,5

Fuente: Instituto de estadística de la Comunidad de Madrid (2011)

Respecto a las enfermedades principales que se registraron en las notificaciones, destacan, en este caso, los enfermos con HTA, en un 58,4%; seguido de los que padecen IR, en un 46,7%; les siguen la insuficiencia cardíaca y la diabetes. La acidosis es una característica que está presente en un 15,7% de los casos.

Una vez revisados los datos de los ingresos por urgencia hospitalaria y los de las notificaciones espontáneas recibidas, hemos comparado las características principales, en lo que a patologías se refiere, lo que se representa en la Figura 8.



**Figura 8. Comparación de patologías entre ingresos a urgencias hospitalarias y notificaciones espontáneas, por hiperpotasemia grave en la CAM**

Fuente: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid (2011)

Se observa que la insuficiencia renal es bastante similar en ambos casos; según las notificaciones hay un porcentaje más elevado por HTA que por IR y las notificaciones por IC superan las observadas en los ingresos hospitalarios.

La enfermedad renal crónica, es el principal factor de riesgo para que aparezca una hiperpotasemia grave, es algo en lo que coinciden todos los estudios y sobre todo cuanto más avanzado es el estadio de la enfermedad. En este estudio los pacientes con IR citados en las notificaciones representan un 46,7% y los reportados en los ingresos hospitalarios un 51,4%. Estas cifras son inferiores a las citadas por otros autores que han analizado la hiperpotasemia en profundidad, como Moffat et al. (2009), quienes hablan de valores de hasta un 75% de los casos de hiperpotasemias graves; en este mismo sentido, Malta et al. (2015) indican que con una función renal normal, es muy difícil que se produzca hiperpotasemia aún cuando se presenten otros factores desencadenantes. Por ello, esto podría explicarse porque una parte de estos pacientes podrían tener una enfermedad renal oculta o que no se haya registrado convenientemente esta alteración durante el ingreso o la notificación.

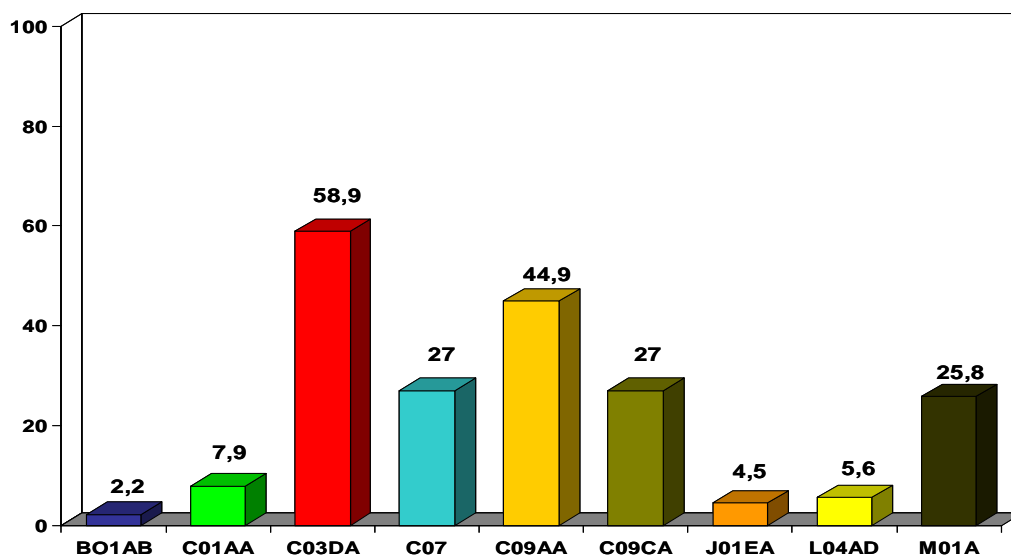
Esta preocupación ya se recogía en la nota informativa de espironolactona de noviembre de 2011 que hacía referencia a ello, recomendando valorar la FG en pacientes mayores de 80 años, para detectar una posible enfermedad renal oculta.

Los datos de mortalidad analizados en la Comunidad de Madrid varían mucho entre, en las notificaciones que suponen un 4,5% y los ingresos que es de un 10%. Ramírez et al. (2013), en su trabajo realizado en Madrid, registraron tasas de

mortalidad aún muy superiores, del 23%, pero con cualquiera de los casos, se podría afirmar que se está ante un problema que presenta unas tasas de mortalidad muy importantes y por ello los datos de su incremento durante los últimos años son realmente preocupantes.

Además de tratar los casos de patologías y pacientes que padecen hiperpotasemia, es de gran interés estudiar los medicamentos responsables del problema, a partir de los datos obtenidos de las notificaciones.

Las notificaciones espontaneas fueron un total de 89; en cada una de ellas se registró un paciente que podía utilizar varios medicamentos a la vez. Teniendo en cuenta el total de medicamentos utilizados por el conjunto de pacientes, se han calculado los porcentajes correspondientes a cada uno de dichos medicamentos, que se recogen en la Figura 9



**Figura 9. Grupos de medicamentos inductores que tomaban los pacientes según las notificaciones en la CAM (2011). Porcentaje por grupos terapéuticos**

Fuente: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid 2011

Destaca la espironolactona, del grupo de los diuréticos antagonistas de aldosterona, que representó un 58,9% de consumo entre los pacientes notificados. Les siguen en importancia el grupo IECA con un 44,9%, ARAII y los betabloqueantes, cada uno con un 27%, seguidos por los AINE que llegan a un 25,8%.

Como se ha estudiado anteriormente, la combinación de dos o más medicamentos inductores es un factor de riesgo adicional a tener en cuenta y en los datos de las notificaciones se detalla que el 39% de estos pacientes consumían

combinaciones medicamentos inductores, lo cual es importante y está en consonancia con los datos de los estudios clínicos analizados.

Existen diferentes estudios sobre las cifras de hiperpotasemia provocadas por una posible reacción adversa a medicamentos (RAM); ya en 2000 Perazella hablaba de datos tan altos como en torno a un 61-95%. Como hemos visto en la curva de evolución (Figura 7), su incidencia ha aumentado en población durante los últimos años, probablemente por el aumento en el consumo de medicamentos tales como los ARAII, IECA o espironolactona (Juurlink et al., 2004; Pereira et al., 2010).

Actualmente este tipo de medicamentos son de prescripción muy común en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto por su acción sobre la HTA como por su eficacia demostrada como renoprotector en el progreso de la enfermedad renal (Palmer, 2010; National Kidney Foundation, 2016).

Palmer, en 2004, estableció unos *factores favorecedores de la hiperpotasemia*, siendo los más importantes; edad avanzada, insuficiencia renal, enfermedad renal oculta y diabetes mellitus con potasio basal elevado. Estos factores coinciden en su mayoría con los datos obtenidos en la Comunidad de Madrid.

#### **4.3. CONSUMO DE MEDICAMENTOS INDUCTORES EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

Uno de los objetivos de este trabajo está encaminado a conocer hasta qué punto acuden a la oficina de farmacia pacientes con insuficiencia renal o patologías que requieren el uso de medicamentos inductores de hiperpotasemia, con el fin de prevenir su aparición o de mejorarla en su caso, y con la idea de poder asesorar a los pacientes al respecto.

Para ello, se van a considerar los datos de dispensación de los medicamentos que nos ocupan para conocer su incidencia dentro de la CAM y se quiere además, relacionar con el total nacional.

Para conocer los datos relativos al total de dispensaciones de medicamentos, se ha trabajado con las fuentes disponibles que exponen los datos de consumo de medicamentos. Tales fuentes son:

- Datos en la Comunidad de Madrid
- Estadísticas de consumo de medicamentos del Ministerio de Sanidad, Sistema Nacional de Salud (SNS).
- Datos de dispensación de recetas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y de las Memorias anuales de las mutualidades: Mutualidad General de Funcionarios (MUFACE), Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y Mutualidad General Judicial (MUGEJU).

Además de estos organismos, existen otros que pueden dar cobertura a prescripciones médicas de un número muy pequeño de beneficiarios, y por último hay prescripciones en recetas médicas privadas; ninguno de estos casos se va a considerar en nuestro trabajo.

En esta revisión se ha tratado de utilizar las fuentes lo más actualizadas posible, disponiendo de datos desde 2011 hasta el año 2015, aunque en cada caso iremos indicando las fechas concretas.

En primer lugar, se va a estudiar el total de farmacias que existen en la Comunidad de Madrid y cuántos medicamentos totales se dispensan diariamente, para, a continuación, detenernos en los medicamentos inductores de hiperpotasemia.



Para ello, se ha tenido en cuenta el calendario de días laborables, sin considerar los sábados y días de guardia, al suponer unas cifras menores respecto a los días laborables de lunes a viernes (BOE 258, 2014).

Se han estudiado los datos de 2011 y 2014, último año total con cifras disponibles. El número de días laborables considerado ha sido de 240 en 2011, 252 en 2012, y 251 en 2013 y 2014.

En todos los casos, además de conocer los datos de la Comunidad de Madrid, nos ha parecido de interés determinar la relación entre ellos y los totales de España.

### **Sistema Nacional de Salud (SNS)**

Es el principal sistema de cobertura sanitaria de la población española; acoge a personas activas, principalmente trabajadores por cuenta ajena, a los trabajadores del régimen especial de autónomos y a pensionistas. Actualmente está transferida la gestión a las Comunidades Autónomas que centran básicamente su ámbito de actuación en la gestión económica y los programas asistenciales. El sistema de prescripción, financiación y aportaciones de los usuarios es igual para toda España.

En la Comunidad de Madrid la prestación farmacéutica está en manos del SERMAS, Servicio Madrileño de Salud, que depende de la Consejería de Sanidad.

### **Mutualidad General de Funcionarios (MUFACE)**

Es un sistema al que pueden optar voluntariamente los funcionarios de la administración general del estado y también determinados funcionarios de Comunidades Autónomas. Algunos tipos de funcionarios a los que se aplica son trabajadores de Ministerios, Policía Nacional o profesores. La prestación farmacéutica se rige mediante un Concierto que se aplica a nivel nacional y tiene ciertas diferencias con las normas del SNS, principalmente en el porcentaje de aportaciones de los activos y de los pensionistas que en MUFACE es fijo a diferencia del SNS que varía entre ambos.

## **Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS)**

Este organismo acoge a todo el personal integrante de las fuerzas armadas del Estado español, miembros del Ejército de Tierra y Aire, la Armada, Cuerpos comunes y la Guardia Civil y respecto a la prestación farmacéutica a sus integrantes, tiene un sistema organizativo muy parecido al de MUFACE en cuanto al sistema de recetas médicas oficiales y sistemas de aportación.

## **Mutualidad General Judicial (MUGEJU)**

Esta mutualidad agrupa a los empleados públicos que trabajan en los juzgados dependientes del Ministerio de Justicia y tiene poca relevancia en cuanto a actividad.

### **4.3.1. Consumo de medicamentos en la Comunidad de Madrid**

Es necesario conocer cuántas farmacias existen en la Comunidad de Madrid para posteriormente darnos una idea de cuántos medicamentos se dispensan en cada farmacia diariamente. Posteriormente trataremos de los medicamentos inductores de hiperpotasemia.

En la Tabla 5 se recogen los resultados obtenidos relativos al número de farmacias y habitantes correspondientes a cada farmacia en la CAM. A continuación, se consideran las recetas correspondientes al Sistema Nacional de Salud (SNS) de Madrid y a las distintas mutualidades, entre 2011 y 2014, lo que se recoge en la Tabla 6, y en las Tablas 7, 8, 9, las correspondientes a las distintas mutualidades.

En las Figuras 10, 11, 12 y 13 se comparan los datos.

**Tabla 5. Número de farmacias y de habitantes por farmacia en la Comunidad de Madrid y total nacional en 2011 y 2014**

<b>AÑO</b>	<b>Farmacias Comunidad de Madrid</b>	<b>Farmacias España</b>	<b>Madrid vs España (%)</b>	<b>Nº habitantes/ Farmacia Madrid</b>	<b>Nº habitantes/ Farmacia España</b>
2011	2.821	21.427	13,16	2.300	2.201
2014	2.834	21.854	12,97	2.278	2.104

Fuente: Estadísticas del CGCOF

Al ver los datos de la Tabla 6, se observa que en la Comunidad de Madrid se dispensaron en 2014, 99 millones de recetas, lo que supone un 11,3% del total nacional, este porcentaje durante estos últimos 4 años ha permanecido casi invariable. En 2014 en Madrid, la media de recetas dispensadas por Farmacia, fue de 34.897, 5.012 recetas menos que la media nacional.

**Tabla 6. Recetas totales y por farmacia del Sistema Nacional de Salud (SNS) en Madrid y en España. Periodo 2011 - 2014**

<b>AÑO</b>	<b>Recetas totales Madrid (Millones)</b>	<b>Recetas totales España (Millones)</b>	<b>Madrid vs. España (%)</b>	<b>Recetas/ Farmacia Madrid</b>	<b>Recetas/ Farmacia España</b>	<b>Recetas Farmacia/ Día Madrid</b>	<b>Recetas Farmacia/ Día España</b>	<b>Recetas Farmacia/ Día Madrid vs España (%)</b>
2011	110,0	973,2	11,30	38.996,81	45.419,33	156,61	182,41	85,9
2012	104,7	913,7	11,45	37.035,73	42.580,86	147,55	169,64	87,0
2013	97,1	859,6	11,29	34.310,95	39.870,13	136,15	158,21	86,1
2014	98,9	872,2	11,23	34.897,67	39.910,31	138,48	158,37	87,4

Fuente: Estadísticas del Ministerio de Sanidad y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)

Desde 2011 a 2014, los medicamentos dispensados en las farmacias madrileñas a cargo del SNS, disminuyeron en 11 millones de unidades, lo que significó una reducción en la dispensación de fármacos de un 10,51%.

En España, en 2014, se dispensaron en farmacias los medicamentos de 872,2 millones de recetas médicas, lo cual supuso una disminución de más cien millones de recetas desde 2011. Este tipo de receta está emiten por toda la

geografía, su consumo es mayoritario entre la población mayor con enfermedades crónicas (Hernández et al., 2016).

La media de recetas médicas diarias por farmacia en Madrid en 2014 fue de 138,5, por lo que las farmacias de Madrid dispensan una media de 20 medicamentos menos al día que la media nacional, proporción que ha variado muy poco desde 2011.

En 2014 se dispensaron en Madrid 3,85 millones de medicamentos de las recetas de MUFACE y 24,24 millones en el total de España, Madrid supone un 15,89% del total de las recetas en España. En la Tabla 7 se puede ver la evolución entre 2011 y 2014, apreciándose que el porcentaje que supone Madrid se ha mantenido.

**Tabla 7. Recetas totales y por farmacia de MUFACE en Madrid y en España. Periodo 2011 - 2014**

AÑO	Recetas totales Madrid (Millones)	Recetas totales España (Millones)	Madrid vs. España (%)	Recetas/ Farmacia Madrid	Recetas/ Farmacia España	Recetas Farmacia/ Día Madrid	Recetas Farmacia/ Día España	Recetas Farmacia/ Día Madrid vs España(%)
2011	4,19	26,24	15,96	1.484,58	1.224,62	5,96	4,92	121,2
2012	4,11	26,24	15,67	1.454,19	1.222,85	5,79	4,87	118,9
2013	3,84	24,29	15,81	1.357,24	1.126,62	5,39	4,47	120,5
2014	3,85	26,24	15,89	1.358,86	1.109,18	5,39	4,40	122,5

Fuente: Memorias anuales de MUFACE y estadísticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)

La media de medicamentos dispensados por las farmacias madrileñas, en 2014 fue de 1.358, 245 más que la media del total de España y la media de recetas diarias por farmacia fue de 5,39 por farmacia de Madrid, mientras que la media española se situó en 4,40 en 2014, habiendo disminuido desde 2011, año en el cual la media en Madrid fue de 5,96 y en España de 4,92.

El organismo militar de prestación sanitaria registró casi 2,1 millones de medicamentos dispensados en Madrid en 2014 del total de 12,75 millones de España, los datos figuran en la Tabla 8.

**Tabla 8. Recetas totales y por farmacia de ISFAS en Madrid y en España. Periodo 2011 - 2014**

AÑO	Recetas totales Madrid (Millones)	Recetas totales España (Millones)	Madrid vs. España (%)	Recetas/ Farmacia Madrid	Recetas/ Farmacia España	Recetas Farmacia/ Día Madrid	Recetas Farmacia/ Día España	Recetas Farmacia/ Día Madrid vs España(%)
2011	2,31	14,01	16,50	819,21	653,85	3,29	2,63	125,3
2012	2,25	13,79	16,36	798,02	642,65	3,18	2,56	124,2
2013	2,11	12,82	16,45	745,23	594,62	2,96	2,36	125,3
2014	2,10	12,75	16,44	739,59	583,42	2,93	2,32	126,8

Fuente: Memorias anuales de ISFAS y estadísticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)

Los beneficiarios de la prestación farmacéutica de ISFAS en la Comunidad de Madrid supusieron un 16,44% del total nacional en 2014, evolución que se mantiene desde 2011. Al igual que MUFACE, Madrid concentra muchos individuos adscritos a ISFAS.

En 2014, la media de recetas por Farmacia en Madrid, fue de 739, 156,17 recetas más que la media de las Farmacias españolas. Respecto la media de recetas médicas diarias por farmacia en la Comunidad de Madrid fue de 2,93 en 2014 y en la media de España fue de 2,32. Desde 2011, en Madrid este valor descendió desde 3,29, ocurriendo lo mismo con la media de recetas de España de 2,63.

Las farmacias de Madrid dispensaron casi un 27% más de medicamentos que la media española en 2014.

En 2014, se dispensaron 206.000 de recetas de MUGEJU en Madrid y 1.260.000 recetas en España y en 2011 una cifra de 1.410.000, lo que supone una disminución de un 10,6%, en la Tabla 9 se observa su evolución entre 2011 y 14.

**Tabla 9. Recetas totales y por farmacia de MUGEJU en Madrid y en España.  
Periodo 2011 - 2014**

AÑO	Recetas totales Madrid (Millones)	Recetas totales España (Millones)	Madrid vs. España (%)	Recetas/ Farmacia Madrid	Recetas/ Farmacia España	Recetas Farmacia/ Día Madrid	Recetas Farmacia/ Día España	Recetas Farmacia/ Día Madrid vs España(%)
2011	0,229	1,41	16,24	81,18	65,80	0,33	0,26	123,4
2012	0,215	1,39	15,47	76,05	64,78	0,30	0,26	117,4
2013	0,205	1,27	16,14	72,44	58,91	0,29	0,23	123,0
2014	0,206	1,26	16,35	72,69	57,66	0,29	0,23	126,1

Fuente: Memorias anuales de MUGEJU y estadísticas del Consejo General de Colegios  
Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)

Los medicamentos dispensados por las farmacias de Madrid en 2014, supusieron un 16,35% del total nacional, proporción muy parecida a la de MUFACE e ISFAS y que también se ha mantenido desde 2011.

La media de recetas por Farmacia madrileña fue de 72,69 recetas en 2014, una media de 15 recetas más que la media española y la media de recetas médicas diaria por farmacia en Madrid fue de 0,26.

Al sumar las cifras de los cuatro sistemas u organismos que mayoritariamente cubren la prestación farmacéutica de la población en España, en 2014 en Madrid se dispensaron 105,05 millones de medicamentos financiados y en el total nacional 910,45 millones (Figuras 10 y 11). Madrid supone un 11,54% de las recetas dispensadas en el total de España. Desde 2011 esta cifra ha descendido desde 116,7 millones de medicamentos en Madrid y 1014,9 millones del total de España.

El SNS, es el organismo que mayor cantidad de beneficiarios cubre y por tanto en el que más recetas se dispensan a su cargo; en Madrid supone un 94,1% en 2014, y en el total de España casi un 96% (95,8% en 2014). Estos porcentajes han permanecido invariables desde 2011 (Figuras 12 y 13).

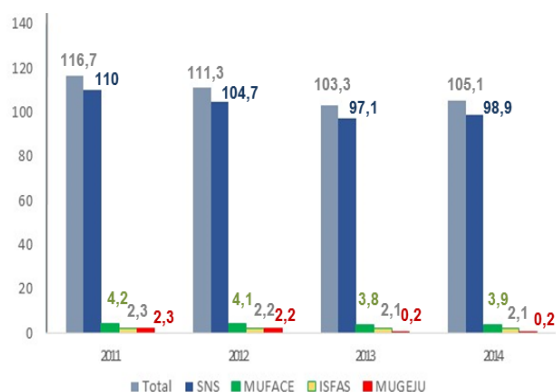


Figura 10. Número total de recetas correspondientes al SNS y mutualidades, en Madrid

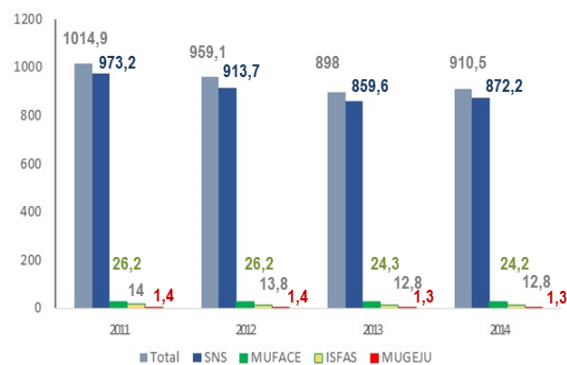


Figura 11. Número total de recetas correspondientes al SNS y mutualidades, en España

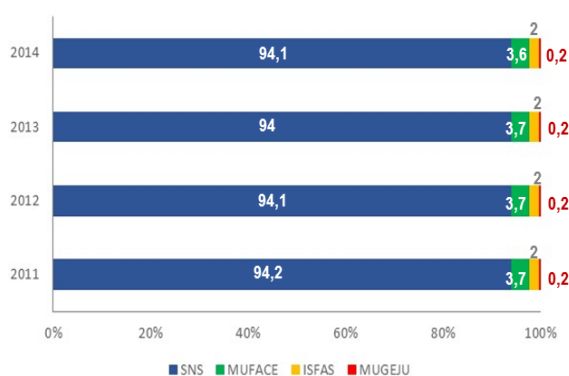


Figura 12. Porcentaje de recetas correspondientes al SNS y mutualidades, respecto al total en Madrid

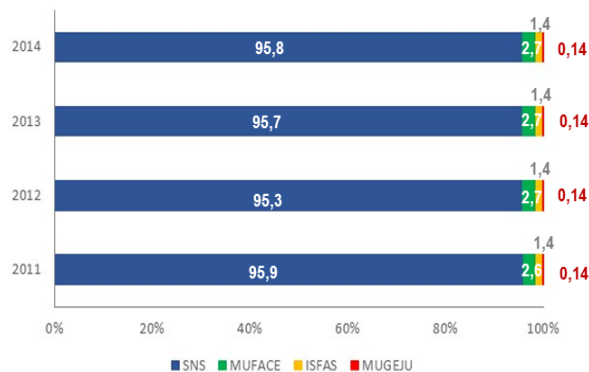


Figura 13. Porcentaje de recetas correspondientes al SNS y mutualidades, respecto al total de España

Los dos organismos que mayoritariamente cubren a funcionarios del Estado como son MUFACE e ISFAS suponen en Madrid un 3,7% y un 2% del total de las recetas dispensadas, valores algo superiores a los de la media de la media de España, un 2,7% y 1,4%. El organismo MUGEJU cubre una población muy residual.

Respecto a la media de recetas dispensadas por cada farmacia en 2014, de los 4 organismos sanitarios en Madrid fue de 37.068,81 recetas y en el total de España 41.660,57.

La media de recetas por farmacia al día, en 2014 en Madrid fue de 147,03 frente a las 165,32 recetas por farmacia al día del total de España. La dispensación de recetas en Madrid estuvo por debajo de la media nacional en un 11,1%.

Finalmente, el dato de la media de recetas por farmacia al día, se ha definido como un dato que da idea de la actividad profesional del farmacéutico, y que va a servir para compararlo con respecto a los medicamentos inductores dispensados.

#### **4.3.2. Dispensaciones de medicamentos inductores**

En este apartado se han investigado los datos de medicamentos inductores de hiperpotasemia dispensados en la Comunidad de Madrid; se ha considerado el orden según la clasificación ATC que estamos utilizando a lo largo de esta memoria.

Conocer la información de la Comunidad de Madrid en profundidad no es fácil, dado que las fuentes existentes para acceder a esta información son a veces limitadas, incompletas o de muy difícil acceso, por lo que a partir de información parcialmente disponible trataremos de dar cumplimiento al objetivo que se persigue.

Para conocer las cifras de Madrid se ha accedido a los datos de medicamentos dispensados por las farmacias madrileñas. A nivel de España, se ha accedido a datos de los Boletines de información terapéutica (IT) que editaba en 2011 el Ministerio de Sanidad y unos datos procedentes de fuentes estadísticas privadas de prescripción de medicamentos elaborados por las empresas de estudios de mercado IMS y Close-up todos ellos de 2015 (Ministerio de Sanidad, 2010; Close-up Market, 2015; IMS Health, 2016).

En referencia a las cifras de consumo de los medicamentos inductores de hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid durante un ejercicio completo, se pensó en la posibilidad de tener acceso a su conocimiento mediante el número de recetas facturadas por las farmacias madrileñas a la Consejería de Sanidad. Puestos en contacto con la Consejería, para consultar esta información, ésta remitió a la información disponible en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, que es el organismo que realiza la recopilación y procesado de todas las recetas dispensadas por las oficinas de farmacia madrileñas.

##### *4.3.2.1. Medicamentos inductores en Madrid según COFM*

Se contactó con el departamento de facturación de recetas del Colegio de Farmacéuticos de Madrid y tras preguntar si disponían de estos datos en un formato con el que se pudiera trabajar la respuesta fue afirmativa. Para poder realizar la investigación sobre estos datos, se procedió a solicitar el permiso para acceder a los mismos mediante carta dirigida a la Secretaria del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (Anexo 1).



Se ha tenido en cuenta el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE 298, 1999).

En todo caso, el interés de la investigación de estos datos se ha centrado en el acceso a grupos terapéuticos o medicamentos y sus unidades totales dispensadas, sin acceder a ningún dato de carácter personal o económico.

Los datos recogidos sobre los medicamentos de interés corresponden al año 2015. Con ellos se ha elaborado un listado que incluye 218 medicamentos inductores, clasificados según ATC, y el número de unidades dispensadas, el listado completo se recoge en el Anexo 2.

De los grupos biguanidas, IECA y ARAI, también se han incluido y contabilizado sus combinaciones con otros medicamentos, en una misma forma farmacéutica. Autores como Kauffmann et al. (2005), Aguirre et al. (2007) y Kokot y Hyla-Klekot (2008) las consideran en sus trabajos; estas combinaciones estaban incluidas en otros grupos ATC, pero al contener alguno de los medicamentos inductores estudiados, se ha estimado que estas presentaciones deben de ser consideradas y contabilizadas.

A efectos de precisar al máximo el análisis de un listado tan amplio de los medicamentos dispensados en la Comunidad de Madrid (inicialmente de 11.648 códigos nacionales de medicamentos), se ha considerado el concepto de *medicamentos agrupados*, diferenciando entre marca comercial y especialidad farmacéutica genérica (EFG). Se ha definido como la suma de todas las presentaciones o códigos nacionales (CN) existentes dentro de un mismo principio activo, incluyendo las diferentes dosis, número de unidades por envase o diversas formas farmacéuticas. Por ejemplo, en las unidades dispensadas de ibuprofeno EFG, estarán incluidas todas las presentaciones de 400 mg y 600 mg, 20 y 40 comprimidos y 20 y 40 sobres o en la marca Enantyum, estarán incluidas las presentaciones de 20 comprimidos, 20 cápsulas o 20 envases solución oral.

De esta forma, de los 2012 códigos nacionales de medicamentos inductores contenidos en el listado inicial del Colegio de Farmacéuticos de Madrid, han quedado agregados en 218 *medicamentos agrupados*.

En la Tabla 10 se incluyen los 35 medicamentos inductores más dispensados en Madrid en 2015, de estos 218. Se han seleccionado considerando un número de unidades superior a 90.000.

**Tabla 10. Medicamentos inductores más dispensados en Madrid, en 2015, ordenados por unidades**

Nº Orden	Grupo	Nombre	Unidades
1	IECA	ENALAPRIL EFG	2.390.702
2	BIGU	METFORMINA EFG	1.877.355
3	AINE	IBUPROFENO EFG	1.709.762
4	IECA	ENALAPRIL-HCTZ EFG	840.804
5	ARAI	LOSATAN EFG	777.626
6	BETA	CARVEDILOL EFG	556.290
7	AINE	ENANTYUM	536.207
8	BETA	ATENOLOL EFG	524.000
9	BETA	BISOPROLOL EFG	481.355
10	ARAI	LOSARTAN-HCTZ EFG	400.320
11	AINE	DEXKETOPROFENO EFG	336.627
12	IECA	LISINOPRIL EFG	320.952
13	AINE	NAPROXENO EFG	302.992
14	HEPA	CLEXANE	282.230
15	ARAI	VALSARTAN EFG	269.876
16	ARAI	VALSARTAN-HCTZ EFG	250.152
17	IECA	RAMIPRIL EFG	241.949
18	BETA	EMCONCOR COR	216.431
19	AINE	DICLOFENACO EFG	201.249
20	BETA	COROPRES	196.696
21	ARAI	IRBESARTAN EFG	187.038
22	IECA	LISINOPRIL-HCTZ EFG	182.933
23	BETA	PROPRANOLOL EFG	161.046
24	BETA	NEBIVOLOL EFG	145.103
25	DAP	ALDACTONE	142.788
26	ARAI	IRBESARTAN/HCTZ EFG	140.056
27	IECA	NAPRILENE	139.092
28	BIGU	DIANBEN	137.919
29	ARAI	CANDESARTAN EFG	132.509
30	ARAI	OPENVAS PLUS	120.525
31	AINE	ESPIDIFEN	118.412
32	DAP	ESPIRONOLACTONA EFG	112.588
33	ARAI	OLMETEC	109.874
34	GLU	DIGOXINA EFG	101.182
35	HEPA	HIBOR	91.898

BETA: Betabloqueante (C07), BIGU\*: Biguanidas (A10B2), GLU: Glucósidos de digital (C01AA), HEPA: Heparinas (B01AB), DAP: Diuréticos antagonistas aldosterona (C03DA), IECA\* (C09AA), ARAI\* (C09CA), AINE (M01AB/C/E/G). \* Incluidos combinaciones con otros medicamentos

Fuente: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 2015

Estos 35 medicamentos, ordenados de mayor a menor según el número de envases dispensados, suponen, 14.736.538 de unidades dispensadas en Madrid los que significa un 78,5% del total de los 218 medicamentos inductores, siendo el grupo más consumido, el grupo de IECA, seguido por los AINE y ARAI

El medicamento más dispensado fue el IECA, enalapril EFG con 2,39 millones de unidades; el segundo fue la metformina EFG con 1,87 millones de unidades y el tercero el ibuprofeno EFG con 1,70 millones. El ibuprofeno dispone de formatos de

medicamentos publicitarios (EFP), los cuales actualmente, son de muy amplio consumo entre la población (Alcántara y Sánchez, 2016).

Entre 500.000 y 1.000.000 de unidades dispensadas se incluyen cinco medicamentos que son enalapril combinado con hidroclorotiazida EFG, losartan EFG, carvedilol EFG, Enantyum y atenolol EFG. De ellos; salvo un AINE, el resto de medicamentos se utilizan para ECV. Entre 200.000 y 500.000 unidades hay 11 medicamentos, entre ellos una heparina y de menos de 200.000 unidades 16 medicamentos. En este grupo de 35, no se encuentra ningún medicamento de los grupos de inmunosupresores, inhibidores de renina u otros quimioterápicos, lo que da idea de su menor frecuencia en la prescripción.

Los 218 medicamentos agrupados inductores, supusieron un total de 18.764.478 de unidades dispensadas por las farmacias madrileñas en 2015, se han agrupado según ATC y sus valores figuran en la Tabla 11.

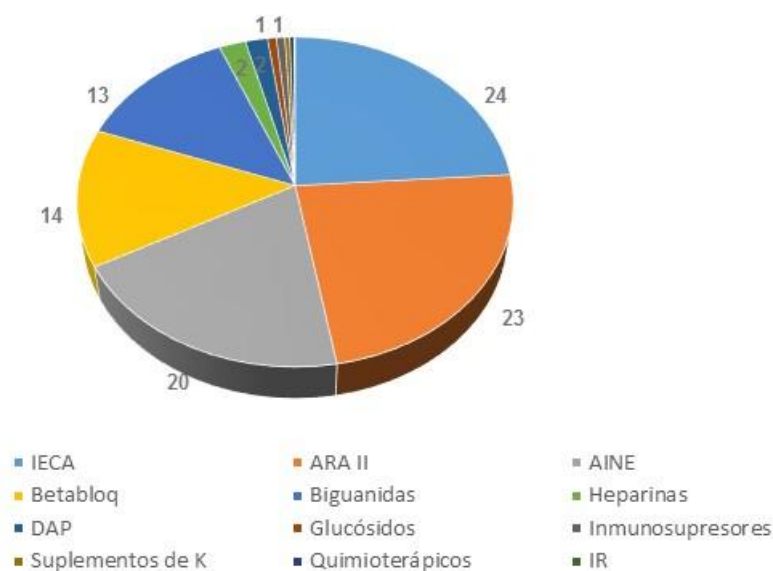
**Tabla 11. Medicamentos inductores dispensados al Sistema sanitario en Madrid, en 2015, según ATC.**

ATC	Grupo	Nivel Importancia	N	Envases
A10B2	Hipoglucemiantes orales: Biguanidas*	B	18	2.470.954
A12B2	Suplementos minerales de potasio	A	3	75.693
B01AB	Antitrombóticos: Heparinas y derivados	A	7	405.750
C01AA	Glucósidos de digital	B	2	135.671
C03DA	Diuréticos antagonistas de aldosterona	A	4	338.791
C07	Beta bloqueantes adrenérgicos	B	23	2.534.646
C09AA	IECA*	A	37	4.488.018
C09CA	ARA II*	A	64	4.369.870
C09XA	Inhibidores de la renina	A	1	19.110
J01EA/EE	Otros quimioterápicos: Trimetoprim y similares	B	2	62.673
L04AD	Inmunosupresores: Inhibidores de calcineurina	A	2	130.195
M01AB/AC/ AE/AG	AINE	A	55	3.733.107
<b>Medicamentos inductores dispensados</b>			<b>218</b>	<b>18.764.478</b>

\* Incluidas combinaciones con otros medicamentos.  
Fuente: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 2015

Los 18,76 millones de envases dispensados de medicamentos inductores significaron el 16,97% del total de los 110,50 millones de los medicamentos dispensados en las oficinas de farmacia de Madrid, durante 2015. De todos los grupos, destacaron tres; el de IECA, con 4,48, ARAII, con 4,37 y AINE, con 3,68 millones de envases; las sumas de ellos supusieron un 67,1% del total de los medicamentos inductores dispensados. Los dos grupos siguientes fueron betabloqueantes, con 2,53 y biguanidas, con 2,47 millones de unidades. Los de menor dispensación fueron los inhibidores de renina, con 19.110 unidades, posiblemente por las restricciones para su uso ya comentadas en las notas informativas; otros quimioterápicos con 62.000 unidades y los suplementos de potasio con 75.000 unidades.

En el Figura14, se pueden ver los porcentajes de los grupos de medicamentos inductores. De los 12 grupos ATC, solo los 5 grupos superan los 2 millones de envases; la suma de estos 5 grupos representaría la gran mayoría de medicamentos inductores dispensados en Madrid, con un 93,8%.



**Figura 14. Medicamentos inductores dispensados en Madrid en 2015 (porcentaje)**

Respecto a los valores de los medicamentos inductores clasificados por los niveles de importancia A y B definidos, de los cinco grupos que superan los 2 millones de envases, 3 son de nivel A: AINE, IECA y ARAII y 2 de nivel B: biguanidas y betabloqueantes.

En referencia al porcentaje de medicamentos que se dispensan de cada uno de los niveles de importancia, el total de los medicamentos pertenecientes al nivel A, supondría el 72,3% de las dispensaciones de medicamentos inductores y del nivel B el 27,7%.

Para conocer cuántos medicamentos inductores podría dispensar una farmacia de Madrid de promedio al día, se han utilizado los valores de la media de dispensación de recetas por farmacia al día, que suponían 147,03 recetas/día. Utilizando este dato y el porcentaje que supondrían los medicamentos inductores respecto al total, 16,97%, se ha calculado, el promedio de dispensaciones de medicamentos inductores por farmacia. Cada oficina de farmacia dispensaría una media de 24,95 medicamentos inductores al día, siendo 6,60 de IECA, 6,47 de ARAII, 5,48 AINE, 3,71 betabloqueantes y 3,63 biguanidas al día.

Se estima que estos valores supondrían una cantidad muy considerable con respecto al de consumo de medicamentos y confirmarían que los medicamentos de nivel A son mayoritarios en las dispensaciones y que los grupos IECA, ARAII, AINE, betabloqueantes y biguanidas son los de mayor consumo por parte de los pacientes crónicos de Madrid.

De estos datos se podría deducir que es muy importante la labor profesional del farmacéutico para garantizar el buen uso y el seguimiento de este número tan elevado de medicamentos, especialmente en los pacientes crónicos que presenten más riesgo.

#### *4.3.2.2. Medicamentos inductores en España, según datos de Boletines de Información terapéutica*

Para disponer de los datos de consumo de los medicamentos inductores en España y poder compararlos con los de Madrid, se ha accedido a fuentes menos completas, como el Boletín de información terapéutica de 2011, de datos de 2010 y a los datos dispensación de recetas totales del CGCOF.

Hasta el año 2011, el Ministerio de Sanidad publicaba regularmente en su Boletín IT (información terapéutica) una información estadística sobre el consumo de medicamentos y el gasto farmacéutico del SNS (Ministerio de Sanidad, 2011); en estos boletines se reflejaban los grupos y medicamentos más consumidos por el

Sistema Nacional de Salud y era una fuente importante para conocer la dispensación de medicamentos. El Boletín IT publicaba un listado de los 40 grupos ATC de mayor prescripción del total de los 94 grupos ATC y otro con los 35 principios activos más consumidos por unidades, con cargo al SNS y ordenados por importe total.

La última edición disponible de estos Boletines de información terapéutica (BIT), corresponde a los datos del año 2010. No se dispone de estadísticas comparativas con los años siguientes, por lo que su análisis dará una idea del consumo de los grupos de medicamentos inductores de interés con una cierta antigüedad; además durante estos años han salido al mercado nuevos principios activos y presentaciones de medicamentos y posiblemente hayan variado las prescripciones de algunos medicamentos.

Un hecho destacado a tener en cuenta, es que en estos informes solo se incluyen los grupos de mayor consumo, no figurando todos los grupos ATC, por lo que quedan fuera algunos grupos por ser de menor consumo unitario. Entre los grupos analizados en este trabajo el BIT no proporciona información de: A12B2 (suplementos de potasio), C01AA (Glucósido de digital: Digoxina), C03DA (Diuréticos antagonistas de aldosterona), C07 (Betabloqueantes), C09XA (Inhibidores de renina), J01EA/E (Otros quimioterápicos), es decir 6 de los 12 estudiados no aparecen en el BIT de 2010.

Los 40 grupos incluidos en el BIT de 2010, suponen 471,40 millones de envases dispensados, lo que significa el 50% de los medicamentos totales dispensados en 2010. En la Tabla 12, se detallan los consumos de los grupos de medicamentos inductores en España durante 2010, procedentes del BIT. Los grupos más consumidos fueron, ARA-II incluyendo sus combinaciones con otros fármacos, con 55,5 millones de envases, AINE con 39,2 millones de unidades e IECA con 20,96 millones de envases.

**Tabla 12. Consumo de medicamentos inductores por unidades y porcentaje, procedente del Boletín IT de 2010, según ATC.**

ATC	Grupo	Unidades	Porcentaje (%)
A10BD	Biguanidas*	2.636.800	2,16
B01AB	Antitrombóticos: Heparinas y derivados	2.623.900	2,15
C09AA	IECA*	20.961.260	17,20
C09CA	ARAI*	55.492.080	45,53
L04AD	Inmunosupresores	974.640	0,80
M01AE	AINE	39.186.230	32,15
	Medicamentos inductores	121.874.910	
	Total medicamentos SNS 2010	941.400.000	

\* Incluidas combinaciones con otros medicamentos.

Fuente: Ministerio de Sanidad y CGCOF

El porcentaje total de medicamentos inductores incluidos en la Tabla 12, supone un 12,95% del total de los medicamentos consumidos en 2010, teniendo en cuenta que en este listado estaban excluidas las unidades de los 6 subgrupos citados antes.

#### *4.3.2.3. Medicamentos inductores en España, según datos de Close-up Market e IMS*

Para conocer un poco más a fondo la cantidad de medicamentos inductores dispensados en España en fechas posteriores a los datos obtenidos de los BIT, se ha trabajado con otras fuentes bibliográficas que son los datos de las empresas de estudios de mercado Close-up Market e IMS Health. Se ha investigado sobre los datos de los Ranking de medicamentos más prescritos, elaborados por la empresa de estudios de mercado Close-up, que detalla la situación del mercado farmacéutico español en virtud de una encuesta basada en 70.000.000 de prescripciones, esta información se encuentra publicada en la página web de PMFARMA, portal español e iberoamericano de marketing farmacéutico (Close-up, 2015). También se ha investigado a través de la página web de IMS (2016), los datos del total de las prescripciones de medicamentos realizadas en España, en el año 2015, tanto de

medicamentos de marca como de genéricos, cuya suma suponen el total de medicamentos, para calcular el porcentaje que supone la muestra de Close-up.

A partir de los listados del *Ranking de los 100 medicamentos de marca más prescritos en España*, y en *Ranking de los 100 medicamentos genéricos más prescritos en España* del año 2015, se ha elaborado la Tabla 13, en la que figuran el total de unidades de medicamentos inductores de esta muestra estadística, clasificados en grupos ATC.

**Tabla 13. Medicamentos prescritos por unidades y porcentaje, según ATC, procedentes del *Ranking de los 100 medicamentos de marca* y *medicamentos genéricos más prescritas de 2015*.**

ATC	Grupo	Unidades	Porcentaje (%)
A10B2	Hipoglucemiantes: Biguanidas*	14.617.948	20,0%
B01AB	Antitrombóticos: Heparinas y derivados	3.106.980	4,3%
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	11.906.943	16,3%
C09AA	IECA*	10.403.007	14,2%
C09CA	ARA-II*	6.031.481	8,3%
M01A	AINE	26.970.088	36,9%
	Medicamentos inductores	73.036.447	
	Medicamentos muestra estudiada	586.355.111	

\* Incluidos combinaciones con otros medicamentos.

Fuente: Estadísticas de PMFARMA, elaborado por Close-up y con datos de IMS.

La muestra estudiada supone un total de 585.355.111 unidades, lo que significaría un 46,1% del total de los 1.272 millones de medicamentos prescritos en 2015.

En esta muestra, el grupo de mayor prescripción fue en de AINE con 26,97 millones de envases, seguido por biguanidas y sus combinaciones, betabloqueantes e IECA. El porcentaje total de medicamentos inductores significa un 12,46% del total de la muestra estadística utilizada en este estudio.



#### 4.3.2.4. Comparación entre los datos de Madrid y del total de España

Finalmente, se han comparado los datos analizados procedentes de las fuentes BIT y de la empresa de estudios de mercado Close-up que son de ámbito nacional, con respecto a los datos estudiados anteriormente procedentes de la dispensación de recetas en la Comunidad de Madrid, (Tabla 14).

**Tabla 14. Comparación de los porcentajes de consumo de los medicamentos inductores procedentes de los datos de la Comunidad de Madrid en 2015, BIT 2010 y datos de Close-up 2015 de España**

ATC	CAM 2015	BIT 2010	Ranking 2015
A10B2	2,23*	0,28	2,49*
A12B2	0,07		
B01AB	0,36	0,28	0,53
C01AA	0,12		
C03DA	0,31		
C07	2,29		2,03
C09AA	4,06*	2,23	1,77*
C09CA	3,95*	5,89	1,03*
C09XA	0,02		
J01EA/EE	0,06		
L04AD	0,12	0,1	
M01AB/AC/AE/AG	3,38	4,16	4,6
<b>Total</b>	<b>16,97</b>	<b>12,94</b>	<b>12,46</b>

CAM: Comunidad de Madrid, BIT: Boletín de Información Terapéutica, Ranking Close-up de 100 medicamentos de marca y 100 medicamentos genéricos más prescritos.

\* Incluyen combinaciones de medicamentos.

El porcentaje de medicamentos inductores dispensados en Madrid en 2015 fue de un 16,97% y en España de 12,94% según BIT de 2010 y del 12,46% según los listados de Close-up Market de 2015.

Los datos investigados, procedentes de las dos fuentes de España, revelan unos datos muy parecidos, a pesar de la diferencia de los años estudiados.

Al comparar el consumo de medicamentos inductores en Madrid con el total de España, se puede apreciar que existe una diferencia de un 4-4,5% y aún teniendo en cuenta las grandes diferencias que hay entre las fuentes, tanto

estadísticas, de fechas, como de selección de grupos. Como se ve en la Tabla 14, los datos de España son incompletos a nivel de grupos ATC y los del BIT de una relativa antigüedad, lo cual podría explicar en parte las diferencias existentes, que no son excesivas.

Por ello, se podría deducir que el total de la dispensación de medicamentos inductores en Madrid y en el total de España se encontraría en un entorno parecido.

En general las fuentes coinciden en que los grupos de medicamentos inductores de mayor consumo son AINE, ARaII e IECA, los tres considerados de nivel A. En las tres fuentes consultadas, la suma de estos grupos supera el 60% del consumo de medicamentos inductores.

Por tanto, se podría afirmar que la dispensación de medicamentos inductores en las farmacias madrileñas y en el total de las españolas es muy frecuente y es muy similar, por lo que debe ser considerado un riesgo importante y frecuente para determinados pacientes. Por ello, se estima que serían necesarias acciones de seguimiento farmacoterapéutico realizadas por los farmacéuticos desde las oficinas de farmacia.

#### 4.4 ESTUDIO PILOTO EN OFICINA FARMACIA

Una vez conocidos cuáles son los principales medicamentos inductores de hiperpotasemia, y como paso previo a establecer el procedimiento de actuación que se podría llevar a cabo en las oficinas de farmacia para conocer el estado de los pacientes, poder prevenir el problema y ayudarles a tener un mejor estado de salud, se realizó un estudio piloto en una oficina de farmacia a lo largo de 6 meses, entre julio y diciembre de 2016. Sus resultados servirán para la elaboración de un algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia desde la oficina de farmacia.

Se ha realizado un estudio prospectivo, observacional, aleatorizado, con pacientes habituales que acuden todos los meses a retirar los medicamentos indicados para sus patologías crónicas, a la oficina de farmacia de Madrid, M-247-F.

Con este estudio piloto se ha querido conocer la cantidad de pacientes con riesgo importante de padecer hiperpotasemia, conocer los medicamentos inductores que consumen habitualmente, sus patologías crónicas y el interés de los pacientes en participar en un programa de control preventivo.

Se incluyeron sujetos de 60 años de edad en adelante, que de forma habitual acudían a esta farmacia, es decir que disponían de ficha de medicación informatizada en la farmacia, polimedicados que utilizaran 4 o más medicamentos de uso crónico y siendo al menos 2 de ellos medicamentos inductores.

A los pacientes que cumplían los criterios establecidos, se les expusieron las características del estudio, se solicitó su aceptación a participar y se les citó a una entrevista, en la que aportarían su medicación habitual y el informe analítico más reciente que tuvieran, a ser posible de los últimos tres meses.

Cuando acudieron a la entrevista porque deseaban participar, se les explicó con más detalle, el programa de seguimiento farmacoterapéutico de prevención de hiperpotasemia y se comprobó la medicación aportada con los datos disponibles en la farmacia, chequeando si había alguna diferencia. Se procedió a registrar los datos en una ficha, tanto de identificación, de los medicamentos y de los valores analíticos de interés. Una vez recogidos los datos se les pidió que firmaran la conformidad.

En una ficha, (Figura 15) se registraron los datos de número de identificación, que es el mismo de la ficha informatizada de la farmacia, su edad, sexo, medicamentos consumidos de forma crónica y medicamentos inductores. También

se le preguntó si había tomado, durante el último mes, algún otro medicamento de venta libre y se comprobó en sistema informático. Respecto a los valores analíticos contenidos en el informe aportado por el paciente se registraron los considerados de interés, que fueron: valores de potasio en sangre, FG, creatinina y urea en sangre, albúmina o proteínas en orina y la antigüedad del informe en meses.

#### **Ficha registro de datos en estudio piloto en farmacia**

Nº ID	
Nombre y apellidos	
Fecha	
Fecha de nacimiento	

#### **Registro de medicamentos:**

Medicamentos inductores	Otros medicamentos

#### **Registro de valores analíticos:**

Fecha	
Valores K (mEq/L)	
FG (ml/min)	
Creatinina (mg/dl)	
Uremia (mg/dl)	
Albuminuria	

FIRMA DE CONFORMIDAD Y ACEPTACION

D.N.I.:

**Figura 15. Ficha de registro de datos del paciente**

Dentro de los pacientes seleccionados, se definió un criterio de consideración de *pacientes con un riesgo importante de hiperpotasemia*, como aquellos que

consumieran al menos dos medicamentos inductores, siendo al menos uno del nivel de importancia A; con cifras de potasio entre 4,5 y 5,5 mEq/L y valores de FG entre 30-60 ml/min y/o albuminuria.

En un primer momento 34 pacientes que aceptaron participar en el estudio piloto, y de ellos 24 acudieron a la cita concertada en la farmacia, con el material solicitado y realizaron la entrevista de registro de datos con el investigador.

Los datos de edad, sexo, medicamentos totales de forma crónica y medicamentos inductores consumidos por los pacientes, se recogen en detalle en la Tabla 15.

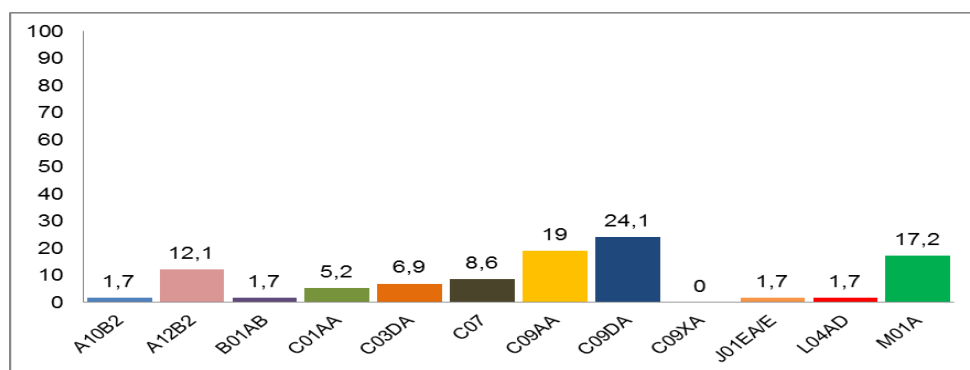
**Tabla 15. Datos registrados de edad, sexo y medicamentos consumidos del estudio piloto.**

Nº Ficha	Edad	Sexo	Fármacos	Fármacos inductores	A10B2	A12B2	B01AB	C01AA	C03DA	C07	C09AA	C09DA	C09XA	J01EA/E	L04AD	M01A
8	69	H	5	3	1				1			1				
15	75	M	6	2							1					1
106	82	M	7	3							1	1				1
115	89	M	9	2							1					1
124	79	M	7	2								1				1
129	88	M	6	2								1				1
138	78	M	9	2								1				1
173	81	M	8	2						1	1					
240	75	M	5	2							1					1
318	65	H	7	4	1	1				1		1				
393	64	H	8	3	1						1			1		
405	64	M	4	2							1					1
422	75	M	7	3	1				1		1					
460	68	M	6	2						1		1				
476	69	M	6	2			1			1						
545	82	H	8	2							1	1				
602	67	H	5	2								1				1
656	73	H	7	3	1				1			1				
729	70	H	5	2				1				1				
765	74	H	6	3	1				1		1					
810	79	M	7	3				1		1		1				
1148	84	H	6	2	1						1					
1467	61	H	6	2								1			1	
1765	71	H	4	3				1				1				1
<b>MEDIA</b>	<b>74,25</b>		<b>6,42</b>	<b>2,42</b>	7	1	1	3	4	5	11	14	0	1	1	10
<b>DS</b>	<b>7,74</b>		<b>1,38</b>	<b>0,58</b>												

La edad media de los pacientes que acudieron a la entrevista fue de  $74,25 \pm 7,74$  años, siendo el 50% personas mayores de 70 años. Respecto al sexo, el 54,16% fueron mujeres y el 45,84% varones.

De los medicamentos consumidos, la media por paciente, fue de  $6,42 \pm 1,38$  fármacos y de  $2,42 \pm 0,58$  de medicamentos inductores. Referente a los niveles de importancia, los medicamentos del nivel A supondrían un 82,8% y los del nivel B un 17,2%.

Los medicamentos inductores más consumidos, fueron los del grupo de ARA-II, IECA y AINE, en la Figura 16 se detallan los porcentajes de medicamentos inductores registrados respecto al total consumidos.



**Figura 16. Porcentajes de los medicamentos inductores respecto al total**

Las combinaciones de medicamentos inductores de mayor riesgo, que combinan IECA, ARA-II, DAP o AINE, estaban presentes en un 62,5% de los casos.

Los datos de las analíticas que se registraron durante la toma de datos, se recogen en la Tabla 16.

**Tabla 16. Datos registrados de los valores analíticos del estudio piloto**

Nº Ficha	Antigüedad (meses)	Potasio (mEq/L)	FG (ml/min)	Creatinemia (mg/dl)	Uremia (mg/dl)	Albuminuria (mg/dl/día)
8	2	3,9	94,0			
15	1	3,9		1,00	40	
106	2	4,8				
115	9	4,8	75,7	0,71		
124	7		82,6	0,70	39	0,4
129	2	4,2		1,28		
138	1	3,6	73,0	0,78		
173	2				30	
240	10	4,1	91,1	0,58		1
318	3	4,7		0,98	45	
393	2	4,6	86,0			
405	3			1,23	52	
422	3			1,12		
460	4	4,7	57,0	0,98	35	
476	2	4,3	85,0		54	
545	5	5	73,0	1,02		
602	3	4,3	69,5		49	
656	6	5,2	54,3	1,50		8,7
729	4			0,87		
765	3	4,6		0,60		
810	4	4,4			35	
1148	1	4,8	50,0	1,03		207
1467	4			0,65	38	
1765	1			1,60	40	
<b>MEDIA</b>		<b>4,46</b>	<b>74,27</b>	<b>0,98</b>	<b>41,57</b>	
<b>DS</b>		<b>0,43</b>	<b>14,49</b>	<b>0,30</b>	<b>7,58</b>	

La antigüedad de los informes fue de 3,5 meses. En relación al K en sangre un 29,2% de los pacientes no disponían de este valor; de los que aportaron este dato, el valor medio fue de  $4,46 \pm 0,43$  mEq/L y de ellos un 53% se encontraban dentro del intervalo de 4,5-5,5 mEq/L, es decir en el intervalo de definido de riesgo.

La media de FG registrada fue de  $74,27 \pm 14,49$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, observando que solo el 50% de los pacientes tenían este dato en su analítica. Un 25% de pacientes presentaban IR en estadio 3, es decir el criterio de riesgo definido. La creatinina en sangre media fue de  $0,98 \pm 0,30$  mg/dl y la uremia de  $41,57 \pm 7,58$  mg/dl y solo se observó un paciente con albuminuria.

Finalmente, de los 24 pacientes analizados, 3, es decir un 12,5%, cumplieron los criterios fijados como pacientes de riesgo importante, K entre 4,5-5,5 mEq/L y FG entre 30-60 ml/min y/o albuminuria.

En base a las recomendaciones que se proporcionan en la bibliografía revisada, en muchos de los pacientes con riesgo de hiperpotasemia, es decir de edad avanzada, polimedicados con medicamentos inductores y patologías crónicas, se deberían controlar periódicamente las cifras de potasio y de función renal, preferentemente mediante la filtración glomerular (Fresnedo et al., 2002; Alcázar et al., 2008; Ministerio de Sanidad, 2014). En los datos recogidos en este trabajo, no todos los pacientes disponían de los datos requeridos: solo un 50% disponía de FG y un 70% de potasio en sangre; del resto de datos la creatinemia también aparece en los análisis del 50% de los pacientes, uremia en un 46% y albuminuria en un 17%. Esta falta de control observada, podría suponer un riesgo añadido a los ya existentes.

Respecto a la actitud observada en los pacientes incluidos en el estudio, un 70% de los mismos acudieron a la entrevista con su farmacéutico, lo que sugeriría que estos programas preventivos tienen una buena aceptación y valoración por parte de la mayoría de los pacientes asiduos de las oficinas de farmacia.

No se han encontrado referencias bibliográficas sobre el porcentaje de mayores polimedicados que pudieran tener un riesgo importante de padecer un episodio de hiperpotasemia, por lo que el dato del 12,5% obtenido en el estudio piloto, podría ser un valor de referencia a tener en cuenta. Aunque se trata de un breve ensayo piloto, podría servir de base para desarrollar investigaciones futuras en esta línea.



#### **4.5 PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN: ALGORITMO DE DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE HIPERPOTASEMIA EN OFICINA DE FARMACIA**

En esta parte del trabajo se va a definir y desarrollar una forma de actuación del farmacéutico en su intervención para la prevención de posibles casos de hiperpotasemia. La mayoría de autores que han estudiado en profundidad la hiperpotasemia, como Górriz y Beltrán (2011), coinciden en que la prevención es fundamental en el manejo de esta alteración electrolítica.

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso racional del medicamento, en su artículo 84, señala que *“el farmacéutico contribuirá a través de procedimientos a asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos colaborando en los aspectos relacionados con la salud del paciente”*. Posteriormente, el grupo Foro de Atención Farmacéutica (2008), formado por el Ministerio de Sanidad, CGCOF, las sociedades científicas de farmacia comunitaria (SEFAC), de atención primaria (SEFAP) y de farmacia hospitalaria (SEFH), la Fundación Pharmaceutical Care España, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y la Real Academia Nacional de Farmacia, estableció tres servicios de atención farmacéutica: el de dispensación, el de indicación farmacéutica y el de seguimiento farmacoterapéutico (SFT), para los que se proponían procedimientos de actuación del farmacéutico en su atención al paciente.

El servicio de SFT, es el que se aplica a la situación que estamos tratando, dado que la hiperpotasemia se puede originar a partir de una reacción adversa, o como un Resultado Negativo asociado al uso de Medicamentos (RNM) (Foro de Atención Farmacéutica, 2008).

Para establecer una guía de actuación se van a utilizar como referencia los procedimientos de Buenas Prácticas en Farmacia comunitaria y, concretamente, el Manual 03 de Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en Farmacia comunitaria, publicado en 2014 por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCOF), en cuya elaboración colaboraron las instituciones científicas más importantes del campo de la farmacia antes citadas; este manual supone una referencia en la actuación profesional del farmacéutico en su labor asistencial de control y seguimiento de los tratamientos farmacológicos que se dispensan (CGCOF, 2014). Para elaborar dicho procedimiento de actuación se han

considerado los objetivos y principales líneas de trabajo de los documentos mencionados. En función de los mismos se plantean las bases para elaborar las líneas de trabajo, que se incluyen en la Tabla 17.

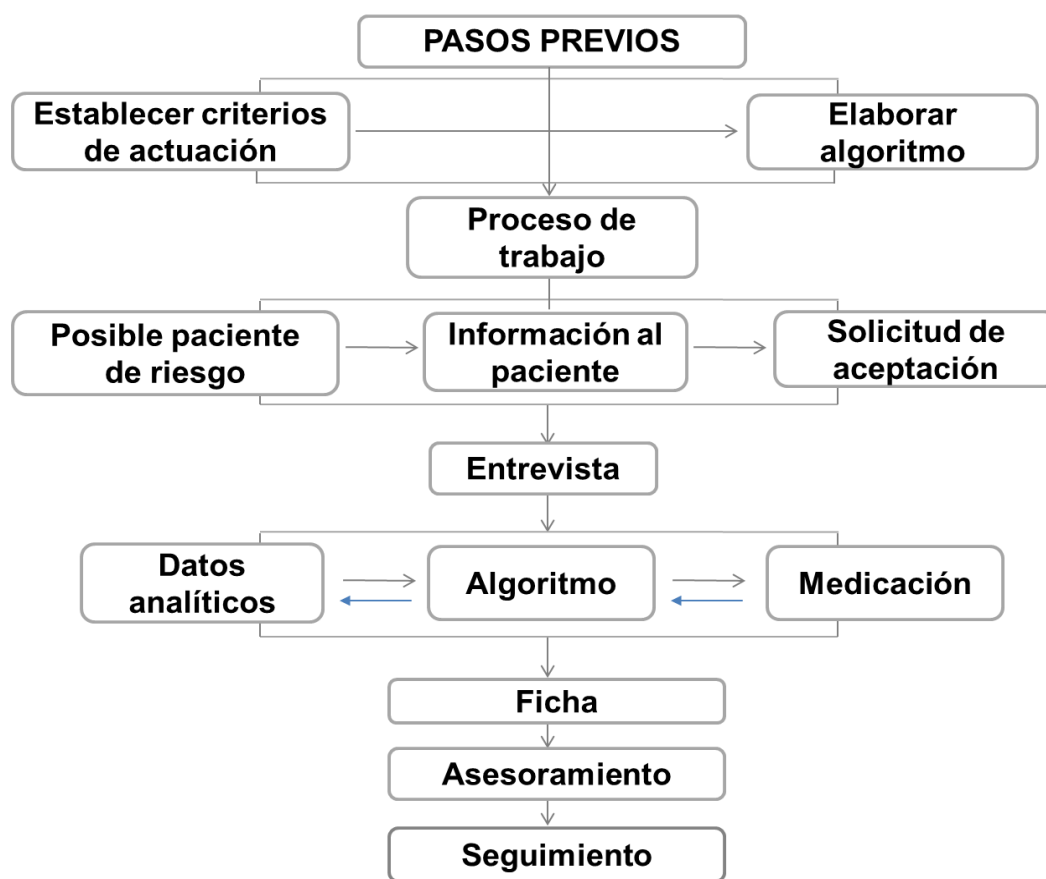
**Tabla 17. Objetivos y líneas de trabajo para el procedimiento de prevención de hiperpotasemia**

<b>Objetivos para uso general según SFT</b>	<b>Línea de trabajo en este caso</b>
Detectar problemas relacionados con medicamentos	Problema de hiperpotasemia
Maximizar efecto y seguimiento de medicamentos Minimizar riesgos de medicamentos	Recomendaciones para hiperpotasemia
Mejorar la calidad de vida del paciente	Prevenir hiperpotasemia grave Asesorar al paciente
Registrar y documentar la intervención	Recopilar los datos de las intervenciones y el asesoramiento Plantear nuevas actividades

Para fijar la propuesta de intervención del farmacéutico se ha definido un **procedimiento de actuación**, que establezca los siguientes puntos que serán desarrollados;

- Los criterios de selección de los posibles pacientes de riesgo, los cuales serán informados.
- Las acciones a modo detección del posible riesgo, mediante un algoritmo y el asesoramiento que se pudieran dar desde la farmacia.
- Un seguimiento y un registro de las acciones realizadas.

En la Figura 17 se recoge, a modo de esquema el procedimiento a seguir.



**Figura 17. Esquema del procedimiento de actuación del farmacéutico**

El proceso de trabajo consistirá en la identificación de un posible paciente de riesgo en función de la medicación que solicite en la oficina de farmacia, se dará la información al paciente sobre un programa de actuación del farmacéutico, solicitándole su aceptación a ser incluido en el estudio. Una vez aceptada su participación, se le citará a una entrevista, en la que deberá aportar los datos de los medicamentos utilizados y el informe analítico más reciente, a ser posible de los últimos 3 meses. Con esta información se estudiarán los datos en función de un algoritmo diseñado con el objeto de determinar la actuación y el asesoramiento que se le va a proporcionar al paciente. Estos datos serán registrados en una ficha para su control y seguimiento del cumplimiento de los consejos que se han realizado.

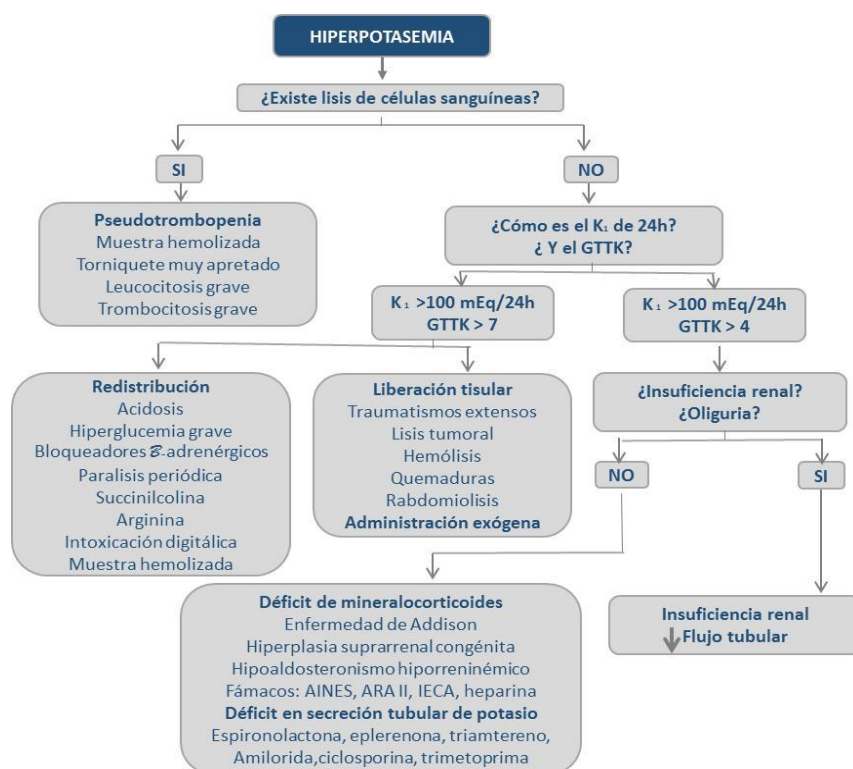
La base de la prevención estará en función del algoritmo que servirá para la detección de pacientes de riesgo y la toma de decisiones respecto al asesoramiento que se les va a proporcionar. Para ello se va a diseñar el correspondiente algoritmo.

La Real Academia Española (2014) en su diccionario define el concepto de ALGORITMO como, el “conjunto ordenado y finito de operaciones que permite hallar la solución de un problema”. De forma general, permiten realizar una actividad mediante pasos sucesivos, tratando de evitar que se generen dudas o interpretaciones subjetivas y por tanto persiguen establecer un procedimiento para obtener una solución que permita tomar una decisión lo más objetiva, reproducible y basada en toda la información y evidencia disponible (Núñez, 2007; Martínez et al., 2009). Se clasifican por sus objetivos como preventivos, diagnósticos o terapéuticos (Soler y Lombardo, 2012).

En el área de la farmacia, los algoritmos se empiezan a aplicar desde que surge la Atención Farmacéutica, a mediados de los 70, como concepto de asumir la responsabilidad de los resultados de la farmacoterapia en los pacientes (Wiedenmayer et al., 2006).

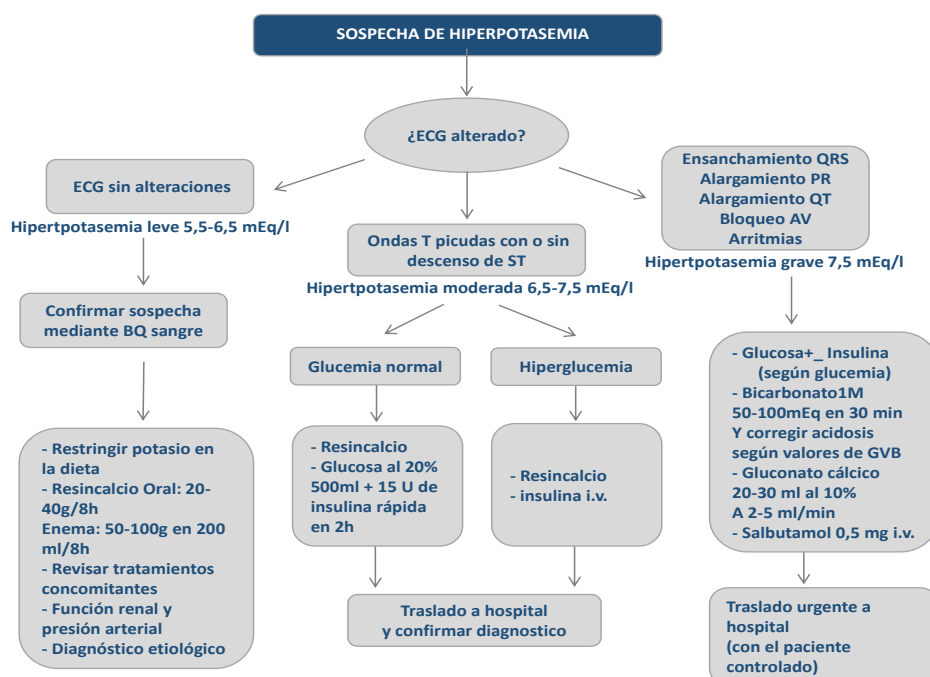
Con el fin de plantear el algoritmo para nuestro objetivo, se han buscado algoritmos existentes para la prevención de hiperpotasemias y no se encontró ninguno de tipo preventivo de aplicación en la oficina de farmacia. Los únicos encontrados son de tipo diagnóstico y de tratamiento y pertenecen al ámbito de la intervención médica, de ellos se han seleccionado dos para su revisión.

Sequera et al. (2012), en su trabajo sobre trastornos del potasio, propone un algoritmo diagnóstico de la hiperpotasemia, que se muestra en la Figura 18, que está diseñado claramente para identificar la causa de una hiperpotasemia grave y su manejo o ingreso hospitalario.



**Figura 18. Algoritmo de diagnóstico de hiperpotasemia de Sequera**  
GTTK: gradiente transtubular de potasio. Fuente: Sequera et al. 2012

Cerdán y Domínguez (2012) en su trabajo sobre hiperpotasemia enfocado al médico de atención primaria, proponen un algoritmo de actuación ante la sospecha de una hiperpotasemia, que se recoge en la Figura 19.



**Figura 19. Algoritmo de actuación ante la sospecha de hiperpotasemia**  
Fuente: Cerdán y Domínguez, 2012

Este procedimiento está centrado en las acciones de tratamiento a realizar en caso de hiperpotasemia. Pero cabe destacar dos aspectos de interés que se podrían considerar: por un lado separa las actuaciones según sea el nivel de hiperpotasemia leve, moderada o grave, y por otro introduce en el nivel leve la acción de restricción de potasio en la dieta. Ahora bien, este concepto no se desarrolla en su trabajo proponiendo u ofreciendo unas recomendaciones concretas y aplicables al paciente.

#### 4.5.1. Algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia en oficina de farmacia

En la Figura 20 se representa el algoritmo que se ha diseñado y a continuación se justifican los porqués del mismo.

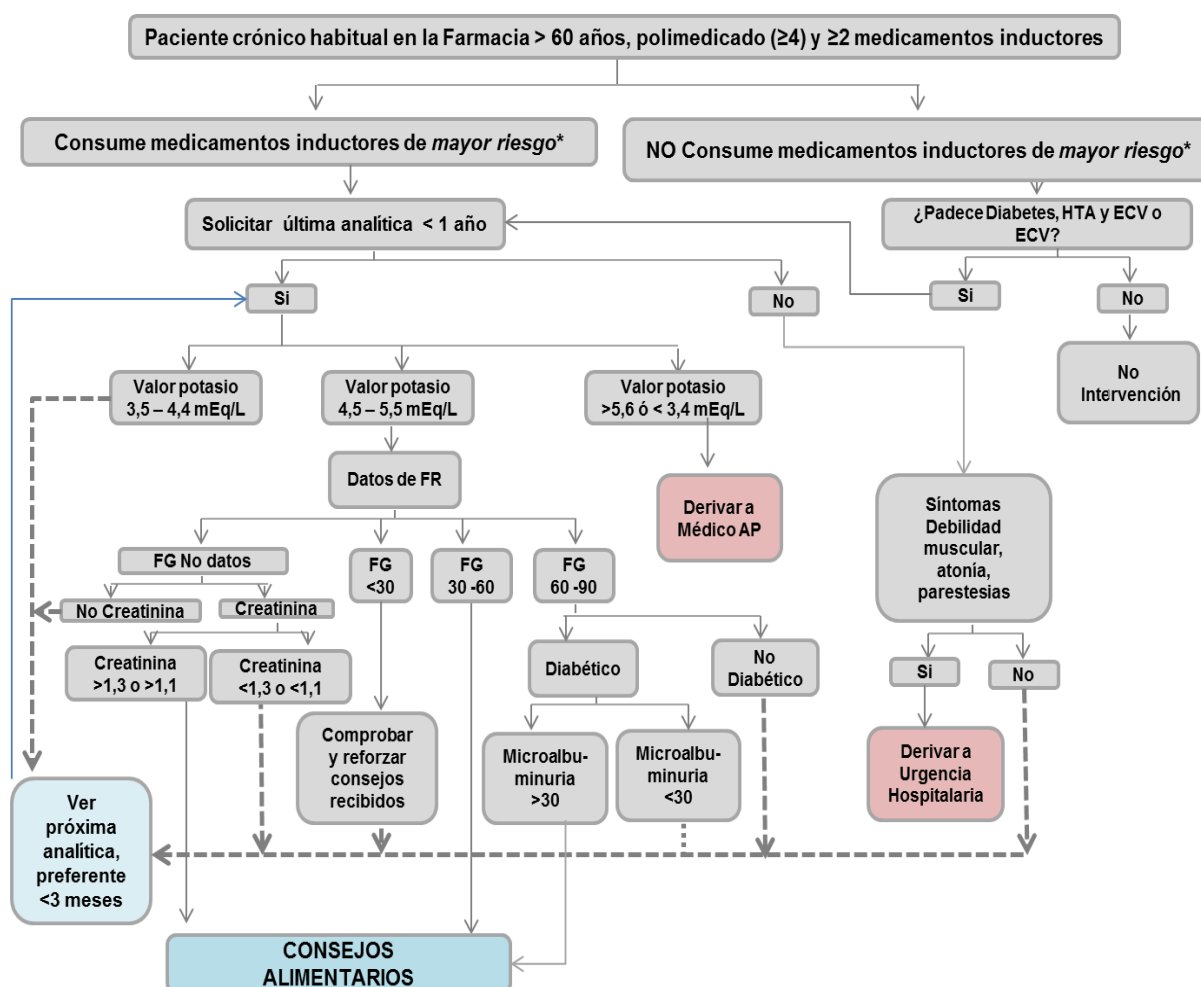


Figura 20. Algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia en oficina de farmacia

En el diseño se han tenido en cuenta los siguientes aspectos: pacientes mayores de 60 años, polimedicados que tomen 4 o más medicamentos de forma crónica (Hernández et al., 2016), considerando de mayor riesgo cuando utilice dos medicamentos inductores, siendo al menos uno de nivel A, valores de potasio en sangre (4,5 – 5,5 mEq/L), función renal (FR), teniendo en cuenta los valores filtración glomerular (FG en 30 - 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), microalbuminuria > 30 mg/día, creatinina en sangre (> 1,3 mg/dl en varones y 1,1 mg/dl en mujeres), hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes.

#### **4.5.2. Justificación de los valores para el algoritmo**

A continuación, se exponen de manera breve los aspectos, de mayor relevancia, que se han tenido en cuenta como factores de interés para el diseño del algoritmo.

##### *Medicamentos inductores de hiperpotasemia*

La prescripción de estos medicamentos inductores está muy extendida en Madrid por los beneficios terapéuticos que aportan, su consumo va a ser el punto de partida al ser la primera información que recibe el farmacéutico del paciente.

Ahora bien, dentro de los medicamentos estudiados como inductores, El aspecto clave a que va a determinar el primer punto de decisión en el algoritmo y el inicio de la actuación del farmacéutico, es plantear cuantos medicamentos inductores y de qué niveles de importancia se deben considerar como de mayor riesgo de producir hiperpotasemias.

En la gran mayoría de las revisiones realizadas se determinan las combinaciones de 2 o más fármacos inductores como de mayor potencialidad en el riesgo. En el trabajo de Perazella (2000) se fijaba que el 61-95% de los pacientes con hiperpotasemia utilizaba combinaciones de fármacos; en el estudio de Juurlink (2005) un 63% y en la revisión realizada por Peña et al. (2009) hasta un 72,5%. Así mismo, la combinación de varios medicamentos inductores, es un aspecto analizan Catalá y Macías (2013), quienes llegan a la misma conclusión considerando que la

combinación de dos o más medicamentos inductores incrementa en un 43% el riesgo de hiperpotasemia.

En nuestro trabajo, en lo que hemos denominado estudio piloto, se ha comprobado que los pacientes que consumen varios medicamentos inductores son muy numerosos, incluso se ha cuantificado que el 62,5% de ellos utiliza dos medicamentos de nivel A.

Por todo esto, este va a ser el primer criterio que se va a utilizar determinando que el paciente que utilice 2 o más medicamentos inductores es prioritario en el seguimiento, proponiendo la consideración de riesgo mayor, a los pacientes que utilicen dos o más medicamentos inductores, siendo al menos uno de nivel A.

### *Edad avanzada*

Respecto a la edad a considerar como mayor posibilidad de comienzo de riesgo. En los trabajos revisados la edad media de los pacientes incluidos, se sitúa entre 67 y 76 años.

Algunos trabajos observacionales toman como punto de comienzo los 65 años (Acker et al., 1998; Peña et al., 2009). Dirk et al. en 2005, en su trabajo concretan la edad inicio del posible riesgo a partir de los 60 años.

Un dato importante, es que el 83,4% de los ingresos hospitalarios por hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid en 2011 fue de personas de más de 64 años (punto 4.2.1). En nuestro estudio piloto la edad media fue de 74,25 años, siendo la persona de menor edad de 61 años.

Por tanto, se va considerar como el inicio de un riesgo mayor, a personas de 60 años de edad en adelante.

### *Valores de potasio en sangre*

Como ya se ha reiterado las cifras de potasio en sangre son las que van a determinar de forma directa la aparición de hiperpotasemia.

El valor de K sérico a considerar como punto de partida no está del todo claro. La hiperpotasemia se considera a partir de 5 mEq/L, Cerdan y Domínguez (2002) detallan que a partir de 5 mEq/L pueden empezar a aparecer síntomas musculares,



pero la mayoría de autores como Sequera et al. (2014), Alcázar (2008) o Moffat et al. (2009), afirman que las alteraciones neuromusculares o cardíacas no se producen hasta que el potasio sobrepasa los 5,5 mEq/L. Al referirse a la hiperpotasemia iatrogénica, diversos autores como Ministerio de Sanidad (2011), Espinel et al. (2013), Loutradis et al. (2015) se refieren a niveles de potasio sérico superiores los 5 mEq/L.

Pero en pocos trabajos se define el punto concreto en el que se debe considerar una especial precaución en pacientes de riesgo. Khosla et al. (2009) determinan que se debe tener especial precaución cuando se superen los 4,5 mEq/L en pacientes con otros factores de riesgo, como son los fármacos o un estadio 3 de ERC.

En el estudio piloto realizado se vió que el valor medio del K sérico fue de 4,46 mEq/L y el 53% de los pacientes intervenidos se encontraron en el intervalo de entre 4,5-5,5 mEq/L.

Por tanto, los pacientes que se van a considerar para su control preventivo serán los que tengan una cifra de potasio entre 4,5 y 5,5 mEq/L. Los que superen el valor de 5,6 mEq/L se podrían considerar como de riesgo de una situación grave, por lo que serán derivados al médico con un informe.

### *Enfermedad renal*

El estado de la función renal del paciente, es el punto fundamental que se debe conocer, al suponer la patología más común que presentan los pacientes ingresados por hiperpotasemia.

Se va a seleccionar pacientes con insuficiencia renal, FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante al menos tres meses, y/o albuminuria, lo que supondría a partir del estadio 3 (según la Clasificación de la K/DOQI). Se fijaría un límite en los pacientes con FG < 30, puesto que con este grado de enfermedad renal se estima que se debe seguir un estricto control médico y en estos pacientes solo se plantearían medidas de refuerzo o recuerdo sobre los consejos ya proporcionados por el médico (KDOQI, 2015; Vassalotti et al., 2015).

Respecto al estadio 2 (FG entre 60-89), el riesgo de hiperpotasemia es mucho menor, pero se tendrán en cuenta, además del consumo de medicamentos

inductores, las otras enfermedades que puedan acelerar el deterioro renal y contribuir a la aparición del problema. El Documento de Consenso sobre ERC (2012) y Górriz y Beltrán (2011) afirman que en la ERC se deben considerar dos líneas, el descenso del FG de 60 y la presencia de microalbuminuria y hacen referencia a que cualquier paciente con microalbuminuria persistente durante más de tres meses tiene ERC, a pesar de que tenga un  $FG > 60$ .

La enfermedad renal oculta (ERO), es un concepto que también se tiene en cuenta en la Nota informativa de la AEMPS 22/2011, donde se definen como aquellos pacientes que tienen la  $FG < 60$  con valores de creatinina sérica normales. Suponen un grupo muy susceptible de riesgo, al desconocerse su problema renal. En caso de que no dispongan del dato de FG y sí del de creatinina en sangre, se prestará un mayor seguimiento a estos pacientes, recomendándoles, que acudan al médico, para el control de su función renal al menos una vez al año.

Por tanto, se va a fijar el intervalo de selección de los pacientes en el algoritmo, aquellos con  $FG < 60$  y  $> 30$  y los de FG entre 60 y 90, con presencia de microalbuminuria ( $> 30$  hasta 300 mg/dL/día en orina de 24 horas).

Los datos que se comprobarán en las analíticas más recientes aportadas por el paciente serán, FG, creatinina en sangre y la albúmina o proteínas en orina, a ser posible realizada durante los últimos tres meses y hasta el último año como máximo lo que ya recomienda Martínez et al. (2012), lo que ya se tuvo en cuenta en el estudio piloto realizado, en el que se vio que el valor medio de FG fue de 74,27 ml/min y que un 25% de los pacientes que aportaban la FG se encontraba en el intervalo de 30 – 60 ml/min.

### *Diabetes*

La presencia de microalbuminuria elevada es un marcador precoz de daño renal en pacientes diabéticos y su confirmación precisa de dos valores elevados en muestras consecutivas (Marín et al., 2006). Por tanto, los pacientes diabéticos con presencia de microalbuminuria van a ser considerados de riesgo.

Respecto a la consideración generalizada de los pacientes con diabetes, se van a aplicar los mismos criterios de edad avanzada, consumo de medicamentos

inductores y a partir de un estadio 3 de enfermedad renal, no se tendrán en cuenta los de estadio 2, salvo que tengan microalbuminuria (Loutradis et al., 2015).

### *Patologías cardiovasculares*

Las enfermedades cardiovasculares, pueden favorecer la aparición de hiperpotasemia y deben de ser conocidas y tenidas en cuenta en la actuación preventiva del farmacéutico. La bibliografía revisada nos afirma que, si la función renal es suficiente (con valores de FG > 60) estas patologías y el uso de medicamentos para su tratamiento, pueden acelerar el deterioro renal pero no van suponer por sí mismos unos factores importantes desencadenantes de hiperpotasemia (Moffat et al., 2009; Malta et al., 2015).

En caso de no disponer de un informe analítico se verificará que el paciente no padece síntomas continuados de debilidad muscular, atonía o parestesias, en cuyo caso se derivaría a un centro médico. Se solicitará al paciente que aporte su próxima analítica.

A partir del procedimiento de trabajo planteado (Figura 17) y una vez realizada la entrevista con los pacientes, se rellenará una nueva ficha (Figura 21) que permitirá realizar el asesoramiento y seguimiento a cada uno de ellos. Esta ficha se adjuntará a su historial.

## Ficha de registro de datos prevención de hiperpotasemia

Nº ID	
Nombre y apellidos	
Fecha	
Fecha de nacimiento	

### Información de medicamentos:

Fecha					
Fármaco					
Patología					
Posología					

### Información de valores analíticos:

Fecha				
Valores K (mEq/L)				
FG (ml/min)				
Creatinina (mg/dl)				
Uremia (mg/dl)				
Albuminuria				

### Acciones efectuadas y seguimiento:

Fecha	Acciones

FIRMA DE CONFORMIDAD Y ACEPTACION

D.N.I.:

**Figura 21. Ficha de registro de datos prevención de hiperpotasemia**

En relación al asesoramiento que se plantea, deducido de la aplicación del algoritmo, el farmacéutico en su labor profesional, tratará de orientar al paciente del siguiente modo:

- Derivar a urgencia hospitalaria o a médico de atención primaria según el caso.
- Comprobar si recibió asesoramiento y reforzarlo, si cree conveniente.
- Asesorar directamente en temas de alimentación.

Como deriva del propio algoritmo, se solicitará a los pacientes que participen en este proyecto de prevención, que acudan al farmacéutico siempre que crean oportuno para comentarle sus avances o dudas. En caso de que no comentaran nada por voluntad propia, dado que acuden periódicamente a la farmacia, el propio farmacéutico podrá recordarle, a modo de seguimiento, información sobre su salud a fin de poder avanzar en esta línea de trabajo encaminada a prevenir hiperpotasemias inducidas por medicamentos.

En caso de no disponer de un informe analítico se verificará que el paciente no padece síntomas continuados de debilidad muscular, atonía o parestesias, en cuyo caso se derivará a un centro médico. Se solicitará al paciente que aporte su próxima analítica.

Los datos que han sido justificados, se han incorporado al algoritmo de detección y prevención de hiperpotasemia en farmacia (Figura 20). Comenzando con pacientes mayores de 60 años que tomen 4 o más medicamentos y siendo dos de ellos inductores, al menos unos de nivel A, se considerarán sus valores analíticos, primeramente, el potasio, segundo la FG. Se considerarán también los datos de albuminuria y creatinina en sangre. El resultado que se produzca del algoritmo, ayudará al farmacéutico en la toma de decisiones. Estas decisiones que proporcionará el resultado del algoritmo, facilitará la actuación del farmacéutico, todo ello dirigido a evitar la aparición de una hiperpotasemia grave.

## **4.6. BASES PARA EL ASESORAMIENTO A PERSONAS CON RIESGO DE HIPERPOTASEMIA**

Está claramente demostrado, que la hiperpotasemia afecta a una parte importante de la población de edad avanzada en mayor o menor grado, dependiendo fundamentalmente de su función renal, siendo mucho más grave cuanto peor es dicha función (Boada et al., 2012).

### **4.6.1. Contenido de potasio en diferentes alimentos**

Como ya se dijo, en los casos de hiperpotasemia grave se establecen limitaciones en el consumo de alimentos que representan un elevado aporte de potasio, pero no es frecuente asesorar a pacientes con hiperpotasemia leve sobre la alimentación que es más recomendable para evitar problemas mayores. En este sentido, se plantean unas recomendaciones básicas de interés para dar cumplimiento al punto de asesoramiento planteado en el procedimiento de actuación (Figura 17) y en el algoritmo (Figura 20).

La reducción de ingesta de potasio debe hacerse de forma que se cubran sus requerimientos además del resto de nutrientes, y también debe plantearse un sistema que sea fácil de llevar a cabo, tanto en el asesoramiento por parte del farmacéutico, como en su aplicación por parte del paciente (Marmot, 2011).

Se debe considerar que los pacientes son personas mayores con hábitos alimentarios muy enraizados y existen otros factores como aislamiento, soledad o falta de motivación; ello hace difícil plantearles unos cambios muy radicales en sus pautas de alimentación (Cuadrado et al., 2007).

De forma general, en muchos casos, tienen limitado el consumo de alimentos proteícos, lo que condiciona la ingesta de K procedente de una alta variedad de productos alimentarios. La mayoría de recomendaciones estarán encaminadas a los alimentos de origen vegetal.

A la hora de establecer estas recomendaciones alimentarias hay que ser cáuto y no debemos olvidar que el Reglamento 432/2012 sobre Declaraciones de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños, en el que se indica en

relación al potasio que; *el potasio contribuye al funcionamiento normal del sistema nervioso, el potasio contribuye al funcionamiento de los músculos y el potasio contribuye al mantenimiento de la tensión arterial normal.*

Para poder asesorar a los pacientes que nos ocupan se han confeccionado unas tablas por grupos de alimentos en las que se incluyen los valores de potasio, en mg/100 g de alimento. Se han ordenado de menor a mayor contenido; se han seleccionado alimentos de amplio consumo, eligiendo los más básicos y considerando algunos conservados, dado que las cifras de K han variado.

Estos datos se recogen en las Tablas 18 a 28, que se han elaborado a partir de las tablas de composición de alimentos españolas de Mataix et al. (2009) y de Moreiras et al. (2013). En la mayoría de los casos el dato es el valor medio de los aportados por estos autores, pero en alguna ocasión solo se dispone de uno de los valores.

**Tabla 18. Contenido de potasio en leches y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Leches líquidas</b>	
Leche de vaca desnatada	150
Leche de vaca semidesnatada	150
Leche de cabra	180
Leche de vaca entera	238
<b>Leches conservadas</b>	
Leche condensada	390
Leche en polvo sin diluir	1270
Leche en polvo desengrasada	1650
<b>Leches fermentadas</b>	
Yogur natural entero	140
Yogur desnatado de frutas	161
Yogur desnatado	199
Yogur entero de sabores	238
<b>Derivados de leche</b>	
Margarina	9
Mantequilla	18
Queso de untar light	42
Queso mozzarella	67
Nata líquida	80
Nata montada	92
Queso manchego	100
Queso roquefort	106
Queso camembert	110
Queso gruyer y emmental	115
Queso azul	128
Queso parmesano	130
Queso brie	140
Queso en porciones	150
Queso de bola	160
Queso de cabra	165
Natillas	170
Queso de Burgos	200

**Tabla 19. Contenido de potasio en huevos (mg/100 g de alimento)**

Yema de huevo	118
Huevos de codorniz	132
Huevos de gallina	135
Clara de huevo	150



**Tabla 20. Contenido de potasio en carnes y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Carnes</b>	
Codorniz	178
Panceta cerdo	190
Chuleta cordero	230
Muslo pollo	248
Pollo	248
Carne magra cordero	260
Pato	280
Solomillo buey	290
Costillas cordero	300
Lomo cerdo	300
Solomillo ternera	305
Pierna cordero	310
Pechuga pollo	320
Pavo	330
Lomo ternera	350
Morcillo ternera	350
Filete ternera	350
Carne magra ternera	350
Costilla ternera	350
Conejo	360
Costillas cerdo	370
Carne magra cerdo	370
Chuleta cerdo	370
<b>Derivados cárnicos</b>	
Salchichas Frankfurt	194
Morcilla	207
Mortadela	209
Chorizo	209
Salchichas frescas	209
Butifarra	209
Salchichón	209
Jamón serrano	230
Jamón curado dulce	270
<b>Casquería</b>	
Riñones ternera	233
Lengua ternera	237
Lengua cordero	250
Sesos ternera	285
Hígado cordero	305
Hígado ternera	315
Hígado cerdo	330

**Tabla 21. Contenido de potasio en pescados, mariscos y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Pescados</b>	
Sardina fresca	22
Atún	40
Pescadilla	225
Lenguado	230
Anguila	245
Gallo	250
Trucha	250
Lubina	255
Mero	255
Bacalao fresco	274
Rodaballo	290
Besugo	310
Salmón	310
Merluza	319
Bonito	325
Boquerón	331
Anchoa	331
Emperador	342
Arenque	355
Caballa	360
Dorada	373
Fletán	410
<b>Mariscos</b>	
Calamar	92
Langosta	220
Gamba	263
Cangrejo	270
Pulpo	273
Mejillón	320
Almeja	329
<b>Conservas de pescado</b>	
Atún en aceite	280
Salmón ahumado	375
Arenque ahumado	420
Sardina en aceite	430
<b>Otros derivados de pescado</b>	
Gulas congeladas	112
Palitos cangrejo	112

**Tabla 22. Contenido de potasio en cereales y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Cereales</b>	
Arroz blanco hervido	34
Harina de maíz	86
Arroz	115
Harina de trigo	133
Maíz	312
<b>Derivados de cereales</b>	
Maíz inflado con miel (Pop corn)	59
Bollería	94
Pan blanco	96
Donuts	97
Copos maíz tost (Corn flakes)	100
Galletas María	170
Pasta al huevo	182
Pasta	195
Macarrones	240
Pan integral	246
Espaguetis	250
Pan tostado	650
Cereales integrales (All bran)	900

**Tabla 23. Contenido de potasio en legumbres (mg/100 g de alimento)**

Lentejas	739
Garbanzos	799
Guisantes secos	990
Habas secas	1030
Judías blancas	1160

**Tabla 24. Contenido de potasio en tubérculos y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Tubérculos</b>	
Boniato	320
Patata hervida	330
Patata	570
Patata frita	1160
<b>Derivados de tubérculos</b>	
Puré de patata	1550

**Tabla 25. Contenido de potasio en hortalizas (mg/100 g de alimento)**

<b>Hortalizas crudas</b>	
Maíz cocido	16
Grellos	79
Calabaza	130
Pepino	140
Lechuga iceberg	160
Achicoria	170
Pimiento	195
Espárragos frescos	207
Escarola	240
Berenjena	240
Col lombarda	250
Zanahoria	258
Judías verdes	270
Cebolla, cebolleta	279
Puerro	280
Tomate fresco	285
Apio	302
Repollo	315
Guisantes verdes	328
Calabacín	330
Coliflor	350
Coles y repollo	356
Endibia	361
Brecol	370
Coles de Bruselas	375
Alcachofas	392
Champiñón	470
Espinacas fresca	490
Ajo	530
Acelgas	550
<b>Hortalizas en conserva</b>	
Menestra congelada	78
Puerro en conserva	150
Zanahoria en conserva	160
Espárragos en conserva	160
Guisante en conserva	163
Zumo de tomate	426
Espinacas congeladas	451

**Tabla 26. Contenido de potasio en frutas y derivados (mg/100 g de alimento)**

<b>Frutas frescas</b>	
Arándano	64
Acerola	83
Manzana	110
Sandía	120
Pera	130
Limón	135
Mandarina	160
Fresa	170
Mora	180
Mango	185
Caqui	190
Ciruela	190
Pomelo	195
Naranja	200
Frambuesa	205
Papaya	206
Níspero	250
Uva	250
Piña	250
Cereza	258
Melocotón	260
Higo	270
Albaricoque	292
Nectarina	294
Kiwi	302
Melón	320
Plátano	350
Aguacate	365
Coco	405
<b>Frutas en conserva</b>	
Piña en conserva	80
Macedonia de frutas	95
Melocotón en almíbar	150
<b>Otros derivados de frutas</b>	
Mermelada de fresa	62
Jalea	69
Mermelada de albaricoque	104
Zumo de limón	130
Zumo de uva	140
Zumo de piña	140
Zumo de naranja natural	166
<b>Frutas deshidratadas</b>	
Dátil	750
Ciruela pasa	772
Uva pasa	940
Higo seco	990

**Tabla 27. Contenido de potasio en frutos secos (mg/100 g de alimento)**

Turrones y mazapán	209
Avellana	350
Castaña	455
Anacardo	552
Nuez	621
Pipas girasol	675
Cacahuete	680
Piñón	690
Almendra	860
Pistacho	1035

**Tabla 28. Contenido de potasio en varios alimentos (mg/100 g de alimento)**

<b>Edulcorantes</b>	
Azúcar	2
Miel	51
<b>Salsas y vinagre</b>	
Vinagre	90
Salsa de mostaza	130
Salsa Mahonesa	220
Salsa de Kétchup	590
<b>Estimulantes</b>	
Te	19
Café	66
Chocolate puro	379
Chocolate con leche	430
Chocolate con leche	430
Cacao en polvo azucarado	1500
<b>Bebidas alcohólicas</b>	
Vermut	38
Cerveza	42
Sidra	71
Vino de mesa	99

#### **4.6.2. Potasio en alimentos sometidos a tratamientos**

Un aspecto destacado es la influencia de los tratamientos culinarios y/o de conservación en el contenido de potasio. A este respecto, es necesario aportar algunos datos de la reducción de dicho contenido que permitan orientar a los pacientes sobre la elección de los alimentos a consumir y sobre el tratamiento que se les debe dar a nivel doméstico.

Muchas publicaciones como las de Santos et al. (2005), Bethke y Jansky (2008), están dirigidas a una reducción masiva del potasio para el requerimiento de paciente con ERCA. No obstante, vamos a tener en cuenta aquellos estudios que tratan de la influencia de los diferentes tratamientos en la pérdida de nutrientes en distintos alimentos, desde el punto de vista del estudio de los alimentos en sí mismos.

Debemos también considerar cómo ha influido el tratamiento industrial, ya que el consumidor obtendrá el alimento con la cantidad de potasio ya disminuída, o cómo influirá el tratamiento culinario, lo que está en manos del propio paciente.

En relación a los alimentos sometidos a tratamiento industrial, en algunos casos están sometidos a procesos de conservación y en otros se tratará de la obtención de derivados.

Al hablar de conservación, en muchas ocasiones la mayor influencia se debe a tratamientos previos, como el escaldado y no tanto al propio proceso, por ejemplo, en congelación. En otras ocasiones, la disminución de K deriva del tratamiento en sí, por ejemplo, en las conservas. Todos los factores del tratamiento culinario van a condicionar el contenido de potasio; la cantidad y temperatura del agua de partida, o si es vapor, y el tiempo de cocción. Todo esto, da idea de que los datos publicados en los distintos trabajos van a ser muy variables.

Al revisar los trabajos encaminados a determinar las modificaciones del contenido de potasio en alimentos sometidos a tratamientos tecnológicos y/o culinarios, vamos a tratar de algunos vegetales, dado que en las restricciones de potasio encaminadas a prevenir hiperpotasemia, tiene en cuenta, mayoritariamente, este tipo de alimentos (Lachance y Fisher, 1988; Friedman, 1991).

Ortega et al. (2004) y Moreiras et al. (2013), estudian la pérdida de potasio en hortalizas en conserva. Moreiras et al. (2013) encuentran el valor más bajo en el

champiñón conservado (121 mg/100 g), que ha perdido un 74,3% de potasio, seguido de espárrago blanco y zanahoria, con 160 mg/100 g, que perdieron un 22,7 % el espárrago y 37,3 % la zanahoria. Ortega et al. (2004), por su parte, al estudiar las zanahorias, encuentran que la cantidad de potasio en el alimento conservado es de 180 mg/100 g y la pérdida por el tratamiento de 43,9%; para guisantes refieren un dato de 130 mg/100 g y las pérdidas durante el procesado, de 47,4%, lo que superan las espinacas, que perdieron un 61,7%.

Los tratamientos culinarios, a nivel doméstico, pueden ser variados, pero el que más nos interesa a nivel de variaciones en el contenido de potasio, es la cocción.

Diferentes estudios ofrecen resultados de pérdidas de este elemento por el remojo; no obstante, este proceso no se utiliza solo, sino asociado a una cocción posterior, por lo que los valores obtenidos únicamente por el remojo no tienen excesivo interés. A este respecto, podemos citar trabajos como los de Jones (2001), Bethke y Jansky (2008), Burrowes (2006 y 2008) y Cuppari et al. (2004), en los que se estudia el remojo de tubérculos y/u hortalizas en condiciones poco habituales en el tratamiento culinario doméstico; en algunos casos, la reducción de potasio no es muy elevada, encontrándose en varios casos, una pérdida de un máximo del 20%.

Algunos investigadores estudian la cocción de diversos alimentos, de manera que, no realizan un único tratamiento, como se hace a nivel doméstico, sino que realizan dos cocciones; investigan las pérdidas de potasio tras la primera cocción y al final del proceso. Así, Burrowes et al. (2006 y 2008) estudian variedades de patatas americanas y otros tubérculos sometidas a cocción y doble cocción; la reducción, en el primer caso, se sitúa entre el 20,7% y 36,7%, y después de la segunda cocción entre el 38,5 y 60,7%, no habiendo coincidencia en cuanto a las variedades que más potasio pierden en la 1ª y 2ª cocción; la que menos ha perdido al final es la patata roja de Dakota, que apenas varía entre las dos cocciones (36,5% en la 1ª y 38,5% en la 2ª).

De forma general, en una única cocción que es lo habitual a nivel doméstico, el potasio disminuye entre un 20 a un 37%; no obstante, el contenido de las patatas una vez cocidas, es elevado, ya que se encuentra en cantidades de 200 – 315 mg/100 g. Copetti et al. (2010), por su parte, mencionan una disminución del 32,8% durante la cocción de patatas, y Scheibler et al. (2010), un 33,8%. Acompañar a la cocción con un proceso previo de escaldado y/o remojo previo es algo que aumenta



la pérdida de potasio y esté especialmente indicado en alimentos como las legumbres, que tienen muy altos contenidos, logrando reducciones de potasio entre un 60 – 80% (Jones, 2001).

Kumiecik et al. (2007) estudian distintas coles sometiendo a cocción consiguiendo unos resultados muy positivos, encontrando una reducción media de un 34%, siendo las que más perdieron el Romanescu con una pérdida de un 42% las coles de Bruselas con un 39%, el brócoli perdió un 30,8%, sin embargo, Copetti et al., aprecia una menor pérdida en brócoli, de un 25%.

Cuppari et al. (2004) igualmente determinan las variaciones de potasio en diversos vegetales sometidos a cocción o doble cocción. Un dato interesante es el que corresponde a las judías blancas, que en la primera cocción pierden un 68,1% y tras la segunda cocción un 84,8%, lo que indica que, si bien las legumbres tienen un elevado contenido de potasio de partida, a la hora de su consumo han perdido cuando menos un 60% y por ello pueden ser consumidas por estos pacientes.

En relación a las hortalizas, al cocer de la forma habitual a nivel doméstico, esto es una vez, las pérdidas suponen en todos los casos más del 50%; de las estudiadas la que menos pierde es la berenjena, con un 43,7% y la que más disminuye son las espinacas, con un 76,9%; las patatas pierden un 48,9%. De todos estos alimentos es interesante destacar; en las coles la pérdida tras la primera cocción fue de un 74,6% y en tras la doble cocción un 91,2%; en la calabaza tras la primera cocción la pérdida fue de un 46,3% y en total un 72,1% y en el repollo tras la primera cocción un 75,5% de pérdida y tras la doble cocción una disminución del 88,8% del potasio inicial (Cuppari et al., 2004)

Respecto a las frutas que se someten a cocción, son muy interesantes las disminuciones del contenido de potasio en piña (67,3%) y en manzana (65,8%); el contenido, una vez cocido es de 46,0 mg/ 100 g en la primera y de 29, 6 mg/ 100 g en la segunda (Jones, 2001).

Finalmente, un trabajo interesante es el efectuado por Martínez et al. (2016), en el que se comparan diferentes tratamientos culinarios. En el Tabla 29 se recogen los datos de contenido de potasio en algunas hortalizas frescas o congeladas, sometidas a remojo, cocción y doble cocción; se indican, así mismo los porcentajes de pérdidas en función de hortalizas y tratamientos.

**Tabla 29. Contenido de potasio en diversos alimentos vegetales y porcentaje de reducción tras aplicar procesos culinarios (mg/100 g de alimento)**

Alimento	Crudo	Cocción	Reducción (%)	Doble cocción	Reducción (%)
Judías verdes frescas	210,9	114,3	45,8	107,6	49,0
Judías verdes congeladas*	202,5	41,8	79,4	32,7	83,9
Judías verdes congeladas**	170,1	45	73,5	25,4	85,1
Hojas de Acelgas frescas	285,8	123,7	56,7	78,9	72,4
Hojas de Acelgas congeladas*	253,6	88,8	65,0	51	79,9
Hojas de Acelgas congeladas**	152,8	28	81,7	9,7	93,7
Pencas de Acelgas frescas	292	210,3	28,0	159,3	45,4
Pencas de Acelgas congeladas*	288,4	110	61,9	88,9	69,2
Ensaladilla comercial congelada	219,5	93	57,6		
Menestra comercial congelada	188,5	107,5	43,0		
Alimento	Crudo	Remojo+ Cocción	Reducción (%)	Remojo+ Doble cocción	Reducción (%)
Judías verdes frescas	210,9	75,2	64,3	76,4	63,8
Judías verdes congeladas*	202,5	3,1	98,5	3,7	98,2
Judías verdes congeladas**	170,1	2,8	98,4	2,5	98,5
Hojas de Acelgas frescas	285,8	84,3	70,5	66,7	76,7
Hojas de Acelgas congeladas*	253,6	20,6	91,9	14	94,5
Hojas de Acelgas congeladas**	152,8	0,8	99,5	0,7	99,5
Pencas de Acelgas frescas	292	120,6	58,7	118,8	59,3
Pencas de Acelgas congeladas*	288,4	17,1	94,1	15,1	94,8

\* Congelado doméstico. \*\* Congelado industrial. Fuente: Martínez et al. 2016

Se analiza la disminución de potasio en judías verdes, acelgas, frescas y congeladas, así como de ensaladilla y menestra comercial congelada, mediante procesos de cocción y doble cocción. La disminución de potasio es importante en todas las presentaciones, en las judías verdes frescas reducen un 45,8% mediante cocción y una doble cocción 49%, en las congeladas se disminuye mucho más su contenido (83,9% y 85,1%). También en este trabajo se realizan pruebas combinando las técnicas de remojo y cocción y remojo con doble cocción en estos mismos alimentos, incrementándose de forma sustancial la pérdida de potasio, en judías verdes frescas de un 45,8% cocción sin remojo a un 64,3% de la cocción con remojo y en las judías congeladas de un 79,4% de la cocción sin remojo a un 98,5% con remojo previo a la cocción. Por tanto, en las hortalizas, el remojo previo a la cocción aumentará la pérdida de potasio, tanto en cocción simple como en la doble.

Respecto al proceso de doble cocción se tendrá que considerar que además de potasio se reducirán masivamente otros nutrientes importantes como la vitamina

C, betacarotenos, luteína o hierro (Yadav y Sehgal, 2002; Gliszczyńska-Świgło et al., 2006). Solo algunos autores como Jones, (2001) y Burrowes et al. (2008) consideran el efecto negativo que puede suponer aplicar técnicas de reducción masivas de potasio, ya que puede implicar la reducción de otros nutrientes esenciales hidrosolubles como vitamina C, vitaminas del grupo B, ácido fólico u otros minerales como magnesio, fósforo y calcio (Reddy y Love, 1999; Cano et al., 2006). Esta gran pérdida de nutrientes esenciales, puede ocasionar estados carenciales en el paciente, situación que puede suponer un riesgo añadido para su salud. Por lo que, este proceso en nuestro caso deberá ser tratado con mucha precaución.

#### **4.6.3. Guía para el asesoramiento**

Después de recopilar los datos, se debe plantear de qué forma se dará traslado a los pacientes la información sobre la forma de alimentarse, de manera que les resulte cómoda y fácil de llevar a cabo.

Las orientaciones por parte del farmacéutico se harán de la siguiente forma:

- Alimentos que deben consumir en mayor o menor medida.
- Forma de tratar los alimentos para disminuir el contenido de potasio.
- Asesoramiento general, con el fin de que no desequilibren su dieta.

Respecto al contenido total de potasio hay que considerar que en las tablas de composición de alimentos, lo más frecuente es dar los valores por 100 g de alimento crudo, lo que puede representar cierto problema para conocer el contenido de K en el alimento que se va a consumir; éste es, por ejemplo, el caso de las legumbres.

La National Kidney Foundation (2010) divide los alimentos según su contenido de K en tres grupos, de la siguiente manera: alto contenido mayor de 200 mg/100 g; contenido medio entre 151 – 200 mg y bajo contenido menor de 150 mg. No obstante, nosotros consideraremos los siguientes contenidos por 100 g de alimento: bajo menor de 100 mg; medio de 100 – 200 mg; alto de 200 – 300 mg y muy alto mayor de 300 mg.

Otra cuestión que parece de interés es que, para estas personas de edad avanzada, a veces es muy difícil establecer el tamaño de la ración; por ello, en la entrevista personal se les aconsejará en función de cada caso.

Se propone poner a disposición del farmacéutico de oficina de farmacia, una guía, denominada “*procedimiento de trabajo para la prevención de hiperpotasemia inducida por medicamentos. Guía para el farmacéutico*”, en la que se recogen los siguientes aspectos. Introducción, en la que se comentan los principales medicamentos inductores; procedimiento general de trabajo; algoritmo para la selección de posibles pacientes de riesgo; tablas de contenido de potasio y algunos datos sobre pérdidas del elemento por los diferentes tratamientos. Se incluirá, además, una ficha para recoger los datos de los pacientes y otra ficha resumen del contenido de potasio que podría entregarse a los mismos.

El farmacéutico, tendrá en cuenta los gustos y costumbres de los pacientes, lo que conocerá a través de la correspondiente entrevista.

Es preciso, en todo momento, que los citados consejos alimentarios estén de acuerdo a las guías alimentarias más importantes, como la pirámide de la dieta mediterránea (Varela-Moreiras, 2009) o la pirámide de la SENC (Bartrina y Majem, 2009). Un hecho de la mayor importancia es recordar que el consumo de frutas y hortalizas debe ser, como mínimo, de 5 raciones al día: dos piezas de frutas y al menos tres raciones de hortalizas, siendo, como mínimo una de ellas en crudo (Amine et al., 2002; OMS, 2003; Lock et al., 2005; Bartrina y Majem, 2009; OMS, 2014; Basulto et al., 2014).

Por último, hay que recordar que las raciones que consumen las personas de edad avanzada son distintas de las de los adultos sanos; por ello, la consideración general es asesorar sobre qué alimentos tienen más o menos potasio.

Una vez resumidos los valores de potasio en, lo que denominaremos ficha de orientaciones sobre alimentos y contenido de potasio para el paciente que será de utilidad para apoyarnos en los consejos y que el paciente recuerde e incorpore estas pautas, se recoge en la Tabla 30.

**Tabla 30. Ficha de orientaciones sobre alimentos y contenido de potasio para el paciente**

Grupo de alimentos	Contenido de potasio		Observaciones de consumo
	Tipo	Alimentos	
Leche y derivados	Bajo	Mantequilla, queso mozzarella y manchego, nata	
	Medio	Leche semi-desnatada y desnat., resto quesos, yogourt entero natural y desnatados	
	Alto	Yogourt entero sabores y leche entera	
	Muy Alto	Leches conservadas	No consumir
Carne y derivados	Medio, Alto	Codorniz, pollo, pato, cordero, embutido, fiambre, riñones, lengua, sesos	
	Muy Alto	Termera, cerdo, conejo, hígado	Poca frecuencia
Huevos	Medio	Huevo, yema y clara	
Pescado y mariscos	Bajo	Atún, sardina y calamar	
	Medio	Gulas y palitos de cangrejo	
	Alto	Pescadilla, lenguado, gallo, trucha, lubina, mero, bacalao, rodaballo, langosta, gamba, cangrejo y pulpo	
	Muy Alto	Besugo, salmón, merluza, bonito, boquerón, anchoa, emperador, arenque, caballa, dorada, fletán; mejillón, almeja, ahumados y sardina en aceite	Poca frecuencia
Cereales y derivados	Muy Bajo	Arroz blanco hervido	
	Bajo	Harina maíz, maíz inflado, pan blanco, donuts, otra bollería	
	Medio	Galleta María, pasta*	*Cocidas
	Alto	Macarrón*, espagueti*, pan integral,	*Cocidas
	Muy Alto	Cereales integrales, pan tostado	
Legumbres	Muy Alto	Todas	Cocidas
Tubérculos	Muy Alto	Patata, batata	Cocidas
Hortalizas	Bajo	Grellos, maíz cocido	Cocidas
	Medio	Calabaza, pepino, lechuga iceberg, achicoria, pimiento, hortalizas en conserva	Cocidas
	Alto	Esparago fresco, escarola, berenjena, lombarda, zanahoria, judía verde, cebolla, puerro, tomate	Cocidas
	Muy Alto	Repollo, guisantes verdes, calabacín, familia de coles, endibia, alcachofa, champiñón, espinaca, ajo, acelgas	Cocidas
Frutas y derivados	Bajo	Fresa mermelada, piña conserva	
	Medio	Albaricoque*, manzana, sandía, pera, melocotón**, mandarina, fresa, mora, mango, ciruela, naranja	*Mermelada, **almíbar
	Alto	Frambuesa, papaya, albaricoque*, uva, piña, níspero, cereza, melocotón, higo, albaricoque, nectarina, kiwi	*conserva
	Muy Alto	Melón, plátano, dátil, uva y ciruelas pasas, higos secos.	Baja cantidad
Frutos secos	Muy Alto	Todos	
Infusiones	Bajo	Café y te	
Bebidas alcohólicas	Bajo	Cerveza, sidra, vino	
Derivados del cacao	Muy Alto	Bombones y cacao en polvo	Baja cantidad

Finalmente, creemos que es conveniente hacer algunos comentarios adicionales. Se debería considerar que algunos alimentos representan un aporte excesivo; denominamos como tales a los alimentos cuya cantidad de potasio supera los 500 mg/100 g. Tal es el caso de pan tostado, cereales de desayuno integrales, cacao y derivados, patatas fritas y, especialmente los frutos secos. Algunos de estos alimentos se recomiendan por otras de sus propiedades, como los cereales de desayuno, por su aporte de fibra y los frutos secos por la calidad de su grasa, que es interesante en la prevención de enfermedades cardiovasculares. En el asesoramiento, habría que comentar a los pacientes que si consumen estos alimentos deberán hacerlo en muy pequeña cantidad.

Algo diferentes son las legumbres, ya que se trata de semillas secas, aunque el contenido de potasio en la legumbre que compramos es muy elevado, debemos recordar y recordarles a los pacientes que se cuecen y durante el cocinado, según un estudio de Cuppari et al. (2004), las judías blancas pueden llegar a perder un 68% de potasio.

Los tubérculos como las patatas o las batatas, tienen menos potasio que las legumbres (alrededor de 300 mg/100 g, en crudo) y durante la cocción pierden bastante contenido de potasio, aunque en algunos casos la cantidad de potasio, una vez cocidas, es alto (Burrowes et al., 2006; Burrowes et al., 2008; Bethke y Jansky 2008).

Se podría afirmar, que enseñando a nuestros pacientes a incorporar en sus hábitos y rutinas diarias estos sencillos tratamientos a los alimentos y a conocer que alimentos de cada grupo tienen un menor contenido en potasio y aprender a alternar y combinar los de alto con los de medio-bajo contenido, se podría lograr una restricción en la ingesta de potasio, consiguiendo así el objetivo marcado de prevenir posibles hiperpotasemias graves en los pacientes de riesgo que acuden regularmente a las oficinas de farmacia madrileñas.



## **5. CONCLUSIONES**





## 5. CONCLUSIONES

Como resultado del trabajo realizado sobre el conocimiento de medicamentos inductores de hiperpotasemia, su problemática en la Comunidad de Madrid y el asesoramiento desde la oficina de farmacia, enfocado a prevenir hiperpotasemia en personas de edad avanzada y polimedicadas, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. El estudio de los medicamentos inductores de hiperpotasemia nos ha permitido reunir un total de 12 grupos, de uso individualizado o en combinaciones. Se han agrupado mediante el sistema ATC y se ha establecido un nivel de importancia, en dos grupos, considerando, sus propiedades, posibles reacciones adversas e interacciones; las notas informativas publicadas por las AEMPS y los diversos estudios científicos revisados.
2. El nivel de importancia A, de mayor riesgo potencial de hiperpotasemia, incluye 8 grupos de medicamentos que son; IECA, ARAII, AINE, diuréticos antagonistas de aldosterona, inhibidores de renina, heparinas e inmunosupresores. El nivel de importancia B de menor potencialidad de riesgo, incluye 4 grupos ATC, que son; biguanidas, betabloqueantes, otros quimioterápicos y glucósidos de digital. Estos medicamentos son de prescripción médica, pero en el grupo M01AB, el ibuprofeno, dispone de medicamentos de venta sin receta médica, de los cuales el farmacéutico es el responsable directo en la información y seguimiento del paciente.
3. La problemática de la hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid, se ha determinado a partir de los datos sobre ingresos hospitalarios y notificaciones espontáneas, correspondientes a los años 2011 a 2014. Los resultados obtenidos nos indican que de las hiperpotasemias graves son relativamente bajas, pero su evolución entre 2000 y 2011, fue alta y es alarmante. Las hiperpotasemias leves asintomáticas, que es el problema que nos ocupa en este momento, son mucho más numerosas, por lo que son necesarias medidas preventivas.
4. El conocimiento de los medicamentos inductores dispensados en la Comunidad de Madrid se ha estudiado a partir de datos obtenidos de las recetas de medicamentos dispensados del COFM de 2015, correspondientes al SNS y distintas mutualidades. Estos valores suponen una media de 24,95 por farmacia/día.

Comparando estos datos con los del resto de España, si bien, en este caso los datos obtenidos corresponden a otros periodos; no obstante, son bastante concordantes.

5. Los medicamentos inductores de uso más frecuente en la Comunidad de Madrid son espironolactona, IECA y ARAII y la combinación de fármacos incrementa de forma sustancial el riesgo a hiperpotasemia. El consumo de medicamentos inductores de hiperpotasemia representa un riesgo considerable dado su frecuente dispensación en las oficinas de farmacias de Madrid, al representar el 16,97% del total de los medicamentos dispensados con receta, en el año 2015.

6. Se ha realizado un estudio piloto en la oficina de farmacia nº 247, durante un periodo de seis meses, con el fin de conocer pacientes con posible riesgo de padecer hiperpotasemia inducida por medicamentos. Se recogieron datos de 24 pacientes. La edad media fue de 74,25 años; el número medio de medicamentos inductores que consumían fue de 2,42, de los cuales el 82,8% corresponde a medicamentos considerados de nivel de importancia A. Los datos analíticos que permitían conocer su posible enfermedad renal fueron escasos en muchos de los casos estudiados. Se determinó que el 12,5% de los pacientes fueron de riesgo, lo cual supone una cifra considerable.

7. Se ha planteado un procedimiento de trabajo para la prevención de hiperpotasemia en pacientes que acuden a la oficina de farmacia. Este procedimiento incluye un algoritmo que, así mismo, se ha diseñado para su utilización por parte del farmacéutico. Para su elaboración se han tenido en cuenta los siguientes factores: edad, polimedicados con 2 o más medicamentos inductores, datos de su función renal, de potasio y conocimiento de otras patologías crónicas como diabetes o ECV.

8. La cantidad de potasio en alimentos y la influencia de diversos tratamientos en el contenido del mismo, en los alimentos preparados para su consumo, se recogen en diferentes tablas por grupos de alimentos, de cara a poder asesorar a los pacientes sobre una mejor forma de alimentarse en relación al problema que nos ocupa.

9. Se ha elaborado una pequeña guía para que el farmacéutico tenga a su disposición los elementos que le van a permitir detectar posibles pacientes de riesgo, la forma de actuar y los datos sobre potasio que le ayuden a orientar a los pacientes en cuanto a ingesta del mismo se refiere.

10. A partir de los diferentes estudios realizados se plantea ampliarlos de cara a futuro, ya que se podría afirmar que es necesario seguir trabajando en esta línea de trabajo, con mayor profundidad y rigor científico.

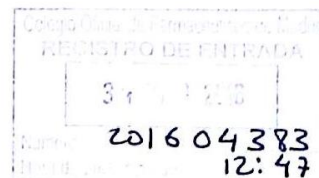


## **6. ANEXOS**



## Anexo 1: Carta dirigida a la Secretaria del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Dra. Dña. Mercedes González Gomis  
Secretaria General  
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid  
C/Santa Engracia, 31  
MADRID



Madrid, 31 de mayo de 2016

Estimada Secretaria:

Quiero exponerle que al estar realizando mi tesis doctoral sobre la influencia que tienen determinados medicamentos, que dispensamos en las oficinas de farmacias, sobre el aumento de forma alarmante de la potasemia, especialmente en pacientes con enfermedades renales o cardiovasculares, me sería de gran valor poder disponer de las cifras de consumo de estos medicamentos o de sus grupos terapéuticos.

Por lo que, le solicito me puedan facilitar el acceso a las cifras en unidades dispensadas por las farmacias de Madrid, durante el último ejercicio disponible, de los siguientes grupos de medicamentos de la clasificación ATC; A12B2, A10B2, B01AB, C01AA, C03DA, C07, C09AA, C09BA, C09BB, C09CA, C09DA, C09DB, C09DX, C09XA, J01EA, J01EE, L04AD, M01.

Le doy las gracias anticipadamente.

Atentamente,

Oscar López Moreno

Ldo. en Farmacia.

Colegiado Nº 15.092





## Anexo 2: Listado de medicamentos inductores dispensados en Comunidad de Madrid en 2015, según ATC

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
A10B2	A10BA02 – Metformina	DIANBEN 850MG	137.919
A10B2	A10BA02 - Metformina	METFORMINA 850 mg EFG	1.877.355
A10B2	A10BD05 - Metformina y pioglitazona	COMPETACT 15MG/850MG	3.801
A10B2	A10BD05 - Metformina y pioglitazona	GLUBRAVA 15MG/850MG	707
A10B2	A10BD06 - Glimepirida y pioglitazona	TANDEMACT 30MG/4MG	379
A10B2	A10BD07 - Metformina y sitagliptina	EFFICIB 50MG/1000MG	36.569
A10B2	A10BD07 - Metformina y sitagliptina	JANUMET 50MG/1000MG	54.723
A10B2	A10BD07 - Metformina y sitagliptina	RISTFOR 50MG/1000MG	42.495
A10B2	A10BD07 - Metformina y sitagliptina	VELMETIA 50 mg/1000 mg	61.061
A10B2	A10BD08 - Metformina y vildagliptina	EUCREAS 50MG/850MG	67.663
A10B2	A10BD08 - Metformina y vildagliptina	ICANDRA 50 mg/850 mg	42.982
A10B2	A10BD08 - Metformina y vildagliptina	ZOMARIST 50/850MG	70.841
A10B2	A10BD09 - Pioglitazona y alogliptina	Incresync 25 mg/30 mg	20
A10B2	A10BD10 - Metformina y Saxagliptina	KOMBOGLYZE 2,5 mg/850 mg	9.998
A10B2	A10BD11 - Metformina y linagliptina	JENTADUETO 2,5 MG/850 MG	49.289
A10B2	A10BD13 - Metformina y Alogliptina	VIPDOMET 12,5 MG/850 MG	34
A10B2	A10BD15 - Metformina y dapagliflozina	Xigduo 5mg/850mg	14.065
A10B2	A10BD16 - Metformina y canagliflozina	Vokanamet 50mg/850mg	1.053
A12B2	A12BA01 - Cloruro de potasio	POTASION 600MG CAPSULAS	31.632
A12B2	A12BA04 - Bicarbonato de potasio	BOI-K 50	35.937
A12B2	A12BA91 - Potasio gluceptato	POTASION 264 mg/ml SOLUCION	8.124
B01AB	B01AB01 – Heparina	HEPARINA HOSPIRA	664
B01AB	B01AB01 – Heparina	HEPARINA SODICA CHIESI	85
B01AB	B01AB04 - Dalterapina	FRAGMIN	8.398
B01AB	B01AB05 - Enoxaparina	CLEXANE	282.230
B01AB	B01AB06 - Nadroparina	FRAXIPARINA	2.719
B01AB	B01AB10 - Tinzaparina	INNOHEP	19.756
B01AB	B01AB12 - Bemiparina	HIBOR	91.898
C01AA	C01AA05 – Digoxina	DIGOXINA	101.182
C01AA	C01AA05 – Digoxina	LANACORDIN PEDIATRICO	34.489
C03DA	C03DA01 - Espironolactona	ALDACTONE	142.788
C03DA	C03DA01 - Espironolactona	ESPIRONOLACTONA EFG	112.588
C03DA	C03DA04 - Eplerenona	ELECOR	28.873
C03DA	C03DA04 - Eplerenona	EPLERENONA EFG	54.542
C07	C07AA05 - Propranolol	PROPRANOLOL EFG	161.046
C07	C07AA05 - Propranolol	SUMIAL	84.132
C07	C07AA12 – Nadolol	SOLGOL	6.534
C07	C07AB02 - Metoprolol	BELOKEN	23.388
C07	C07AB03 – Atenolol	ATENOLOL EFG	524.000
C07	C07AB03 – Atenolol	BLOKIUUM	7.515
C07	C07AB03 – Atenolol	TENORMIN	50.166

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
C07	C07AB07 - Bisoprolol	BISOPROLOL EFG	481.355
C07	C07AB07 - Bisoprolol	EMCONCOR	216.431
C07	C07AB07 - Bisoprolol	EURADAL	4.120
C07	C07AB12 – Nebivolol	NEBIVOLOL EFG	145.103
C07	C07AG01 – Labetalol	TRANDATE	10.943
C07	C07AG02 - Carvedilol	CARVEDILOL EFG	556.290
C07	C07AG02 - Carvedilol	COROPRES	196.696
C07	C07AG02 - Carvedilol	NORMOTRIDE	82
C07	C07BB07 - Bisoprolol y tiazidas	BISOPROLOL/HCT EFG	4.328
C07	C07BB07 - Bisoprolol y tiazidas	EMCORETIC	14.889
C07	C07BB12 - Nebivolol y tiazidas	LOBIVON	17.584
C07	C07BB12 - Nebivolol y tiazidas	SILOSTAR	313
C07	C07CB03 - Atenolol y otros diureticos	ATENOLOL / CLORTALIDONA EFG	481
C07	C07CB03 - Atenolol y otros diureticos	BLOKIUUM-DIU	11.703
C07	C07CB03 - Atenolol y otros diureticos	NORMOPRESIL	38
C07	C07CB03 - Atenolol y otros diureticos	TENORETIC	17.509
C09AA	C09AA01 – Captopril	CAPOTEN	11.898
C09AA	C09AA01 – Captopril	Captopril EFG	80.531
C09AA	C09AA02 – Enalapril	ACETENSIL	4.453
C09AA	C09AA02 – Enalapril	BARIPRIL	2.143
C09AA	C09AA02 – Enalapril	CRINOREN	2.538
C09AA	C09AA02 – Enalapril	DABONAL	1.730
C09AA	C09AA02 – Enalapril	ENALAPRIL EFG	2.390.702
C09AA	C09AA02 – Enalapril	IECATEC	2.954
C09AA	C09AA02 – Enalapril	NAPRILENE	139.092
C09AA	C09AA03 – Lisinopril	DONEKA	5.232
C09AA	C09AA03 – Lisinopril	LISINOPRIL EFG	320.952
C09AA	C09AA03 – Lisinopril	PRINIVIL	2.839
C09AA	C09AA04 - Perindopril	PERINDOPRIL EFG	43.624
C09AA	C09AA05 – Ramipril	ACOVIL	37.681
C09AA	C09AA05 – Ramipril	CARASEL	1.595
C09AA	C09AA05 – Ramipril	RAMIPRIL EFG	241.949
C09AA	C09AA06 – Quinapril	ACUPREL	7.193
C09AA	C09AA06 – Quinapril	ECTREN	1.659
C09AA	C09AA06 – Quinapril	LIDALTRIN	2.989
C09AA	C09AA06 – Quinapril	QUINAPRIL EFG	7.092
C09AA	C09AA07 - Benazepril	CIBACEN	2.504
C09AA	C09AA08 – Cilazapril	INOCAR	2.602
C09AA	C09AA09 - Fosinopril	FOSINOPRIL EFG	9.172
C09AA	C09AA09 - Fosinopril	FOSITENS	4.646
C09AA	C09AA10 - Trandolapril	GOPTEN	2.743
C09AA	C09AA16 – Imidapril	HIPERTENE	39.662
C09AA	C09BA01 - Captopril y diureticos	CAPTOPRIL/HCT EFG	19.091
C09AA	C09BA02 - Enalapril y diureticos	ACETENSIL PLUS	4.431
C09AA	C09BA02 - Enalapril y diureticos	ENALAPRIL/HCT EFG	840.804

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
C09AA	C09BA03 - Lisinopril y diureticos	LISINOPRIL/HCT EFG	182.933
C09AA	C09BA04 - Perindopril y diureticos	BIPRETERAX	10.186
C09AA	C09BA04 - Perindopril y diureticos	PERINDOPRIL/INDAPAMIDA EFG	13.236
C09AA	C09BA05 - Ramipril y diureticos	RAMIPRIL/HCT EFG	35.706
C09AA	C09BA06 - Quinapril y diureticos	QUINAPRIL/HCT EFG	3.649
C09AA	C09BA07 - Benazepril y diureticos	CIBADREX 20/25MG	133
C09AA	C09BA09 - Fosinopril y diureticos	FOSINOPRIL/HCT EFG	4.490
C09AA	C09BA09 - Fosinopril y diureticos	FOSITENS PLUS	3.184
C09CA	C09CA01 – Losartan	LOSATAN EFG	777.626
C09CA	C09CA02 - Eprosartan	FUTURAN	4.409
C09CA	C09CA02 - Eprosartan	NAVIXEN	15.885
C09CA	C09CA02 - Eprosartan	REGULATEN	7.732
C09CA	C09CA02 - Eprosartan	TEVETENS	33.661
C09CA	C09CA03 – Valsartan	ARALTER	4.272
C09CA	C09CA03 – Valsartan	DIOVAN	30.125
C09CA	C09CA03 – Valsartan	KALPRESS	11.560
C09CA	C09CA03 – Valsartan	MITEN	4.567
C09CA	C09CA03 – Valsartan	VALS	66.777
C09CA	C09CA03 – Valsartan	VALSARTAN EFG	269.876
C09CA	C09CA04 - Irbesartan	APROVEL	64.152
C09CA	C09CA04 - Irbesartan	IFIRMASTA	78
C09CA	C09CA04 - Irbesartan	IRBESARTAN EFG	187.038
C09CA	C09CA04 - Irbesartan	KARVEA	27.767
C09CA	C09CA06 - Candesartan	ATACAND	61.104
C09CA	C09CA06 - Candesartan	BLOPRESS	2.182
C09CA	C09CA06 - Candesartan	CANDESARTAN EFG	132.509
C09CA	C09CA06 - Candesartan	KARBIS	44
C09CA	C09CA06 - Candesartan	PARAPRES	67.351
C09CA	C09CA07 - Telmisartan	MICARDIS	87.010
C09CA	C09CA07 - Telmisartan	PRITOR	46.001
C09CA	C09CA07 - Telmisartan	TELMISARTAN EFG	54.809
C09CA	C09CA07 - Telmisartan	Tolura	93
C09CA	C09CA08 - Olmesartan medoxomilo	IXIA	84.982
C09CA	C09CA08 - Olmesartan medoxomilo	OLMETEC	109.874
C09CA	C09CA08 - Olmesartan medoxomilo	OPENVAS	87.131
C09CA	C09DA01 - Losartan y diureticos	LAVESTRA HCT	1.883
C09CA	C09DA01 - Losartan y diureticos	LOSARTAN-HCT EFG	400.320
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	ARALTER PLUS	3.358
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	CO-DIOVAN	89.586
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	CO-VALS	61.713
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	KALPRESS PLUS	14.611
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	MITEN PLUS	4.321
C09CA	C09DA03 - Valsartan y diureticos	VALSARTAN-HCT EFG	250.152
C09CA	C09DA04 - Irbesartan y diureticos	COAPROVEL	79.032
C09CA	C09DA04 - Irbesartan y diureticos	IFIRMACOMBI	75

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
C09CA	C09DA04 - Irbesartan y diuréticos	IRBESARTAN/HCT EFG	140.056
C09CA	C09DA04 - Irbesartan y diuréticos	KARVEZIDE	37.688
C09CA	C09DA06 - Candesartan y diuréticos	ATACAND PLUS	24.590
C09CA	C09DA06 - Candesartan y diuréticos	BLOPRESS PLUS	3.030
C09CA	C09DA06 - Candesartan y diuréticos	CANDESARTAN/HCT EFG	74.338
C09CA	C09DA06 - Candesartan y diuréticos	KARBICOMBI	156
C09CA	C09DA06 - Candesartan y diuréticos	PARAPRES PLUS	58.647
C09CA	C09DA07 - Telmisartan y diuréticos	Actelsar HCT	679
C09CA	C09DA07 - Telmisartan y diuréticos	MICARDIS PLUS	90.157
C09CA	C09DA07 - Telmisartan y diuréticos	PRITOR PLUS	41.168
C09CA	C09DA07 - Telmisartan y diuréticos	TELMISARTAN/HCT EFG	48.786
C09CA	C09DA07 - Telmisartan y diuréticos	Tolucombi	79
C09CA	C09DA08 - Olmesartan medoxomilo y diuréticos	IXIA PLUS	61.088
C09CA	C09DA08 - Olmesartan medoxomilo y diuréticos	OPENVAS PLUS	120.525
C09CA	C09DB01 - Valsartan y Amlodipino	COPALIA 5	8.144
C09CA	C09DB01 - Valsartan y Amlodipino	DAFIRO	40.686
C09CA	C09DB01 - Valsartan y Amlodipino	EXFORGE	54.759
C09CA	C09DB01 - Valsartan y Amlodipino	IMPRIDA	7.935
C09CA	C09DB02 - Olmesartan y amlodipino	BALZAK	51.272
C09CA	C09DB02 - Olmesartan y amlodipino	CAPENON	58.285
C09CA	C09DB02 - Olmesartan y amlodipino	SEVIKAR	51.250
C09CA	C09DB04 - Telmisartan y amlodipino	TWYNSTA	11.332
C09CA	C09DX01 - Valsartan, amlodipino e HCTZ	DAFIRO HCT	41.843
C09CA	C09DX01 - Valsartan, amlodipino e HCTZ	EXFORGE HCT	62.351
C09CA	C09DX03 - Olmesartan, amlodipino e HCTZ	BALZAK PLUS	49.237
C09CA	C09DX03 - Olmesartan, amlodipino e HCTZ	CAPENON HCT	37.141
C09CA	C09DX03 - Olmesartan, amlodipino e HCTZ	SEVIKAR HCT	50.982
C09XA	C09XA52 - Aliskireno e hidroclorotiazida	RASILEZ y HCT	19.110
J01EA/E	J01EE01 - Sulfametoxazol y trimetoprima	SEPTRIN	62.673
L04AD	L04AD01 – Ciclosporina	SANDIMMUN	40.578
L04AD	L04AD02 – Tacrolimus	TACROLIMUS	89.617
M01A_	M01AB01 – Indometacina	INDONILO	37.451
M01A_	M01AB05 – Diclofenaco	DICLOFENACO EFG	201.249
M01A_	M01AB05 – Diclofenaco	DI-RETARD	1.413
M01A_	M01AB05 – Diclofenaco	DOLOTREN	7.157
M01A_	M01AB05 – Diclofenaco	DOLO-VOLTAREN	492
M01A_	M01AB05 – Diclofenaco	VOLTAREN	59.890
M01A_	M01AB16 – Aceclofenaco	ACECLOFENACO EFG	27.098
M01A_	M01AB16 – Aceclofenaco	AIRTAL	31.456
M01A_	M01AB16 – Aceclofenaco	ARACENAC	19
M01A_	M01AB16 – Aceclofenaco	FALCOL	218

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
M01A_	M01AB16 - Aceclofenaco	GERBIN	681
M01A_	M01AB55 - Diclofenaco, combinaciones	ARTROTEC	5.774
M01A_	M01AC01 – Piroxicam	FELDENE	348
M01A_	M01AC01 – Piroxicam	PIROXICAM EFG	16
M01A_	M01AC02 – Tenoxicam	REUTENOX	1.678
M01A_	M01AC05 – Lornoxicam	ACABEL	10.543
M01A_	M01AC05 – Lornoxicam	BOSPORON	4.004
M01A_	M01AC05 – Lornoxicam	LORNOXICAM EFG	790
M01A_	M01AC06 – Meloxicam	ALIVIODOL	5
M01A_	M01AC06 – Meloxicam	MELOXICAM EFG	30.697
M01A_	M01AC06 – Meloxicam	MOVALIS	7.348
M01A_	M01AC06 – Meloxicam	PAROCIN	668
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	ALGIASDIN	58.643
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	ALGIDRIN	1.782
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	ALOGESIA	7
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	APIROFENO	2.001
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	BRUFEN	5
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	DALSY	49.988
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	DOLORAC	7.069
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	ESPIDIFEN	118.412
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	GELOFENO	18
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	IBUMAC	1
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	IBUPROFENO EFG	1.709.762
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	JUNIFEN	27.663
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	NEOBRUFEN	66.944
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	NORVECTAN	253
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	PAIDOFEBRIL	13
M01A_	M01AE01 – Ibuprofeno	PIREXIN	1.543
M01A_	M01AE02 – Naproxeno	ANTALGIN	28.795
M01A_	M01AE02 – Naproxeno	LUNDIRAN	1.117
M01A_	M01AE02 – Naproxeno	NAPROSYN	5.372
M01A_	M01AE02 – Naproxeno	NAPROXENO EFG	302.992
M01A_	M01AE03 – Ketoprofeno	FASTUM	1.872
M01A_	M01AE03 – Ketoprofeno	KETOPROFENO EFG	19
M01A_	M01AE03 – Ketoprofeno	ORUDIS	2.371
M01A_	M01AE09 – Flurbiprofeno	FROBEN	27
M01A_	M01AE14 – Dexibuprofeno	ATRISCAL	1.815
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	SERACTIL	12.278
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	ADOLQUIR	1.023
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	DEXKETOPROFENO EFG	336.627
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	ENANTYUM	536.207
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	KETESSE	212

ATC Estudiados	ATC Originales/Nombre	Nombre	Unidades
M01A_	M01AE17 – Dexketoprofeno	QUIRALAM	2.757
M01A_	M01AE52 - Naproxeno y esomeprazol	VIMOVO	23.068
M01A_	M01AG01 - Acido mefenamico	COSLAN	3.456

**Total 218 medicamentos**

**Total medicamentos en unidades 18.764.478**

## **7. BIBLIOGRAFÍA**





## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Academia, E. R. (2014). Diccionario de la lengua española. Ediciones Planeta.
- Acker, C.G., Johnson, J.P., Palevsky, P.M. and Greenberg, A. (1998). Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Archives of internal medicine*, 158(8), 917-924.
- Agarwal, R., Afzalpurkar, R. and Fordtran, J.S. (1994). Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, 107(2), 548-571.
- Aguilera Flórez, A. I., Prieto Velasco, M., González Romero, L., Abad Toral, B., Martínez Crespo, E., Robles del Río, I. y Boso Serrano, P. D. (2012). Una estrategia poco utilizada en el cuidado de pacientes con enfermedad renal crónica: la educación en grupo y multidisciplinar de pacientes y sus familiares. *Enfermería Nefrológica*, 15(1), 14-21.
- Aguirre, M., Medina, J. E., Chacón, J. A. y Restrepo, C. A. (2007). Uso de IECA o ARA II más espironolactona y su relación con hiperkalemia en pacientes ambulatorios. *Acta Med Colomb*, 32(4), 212-218.
- Alappan, R., Perazella, M., Buller, G. (1996). Hyperkalemia in hospitalized patients treated with Trimetoprim-sulfamethoxazole. *Ann Internnal Medicine*, 124, 316-20.
- Alcántara, A., y Sánchez, C. I. (2016). Tratar el dolor con analgésicos de venta libre: aspirina, paracetamol e ibuprofeno. *Medicina de Familia-SEMERGEN*, 42(8), 160-161.
- Alcázar, A. Guías, S. E. N. (2008). Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*, (Supl 3), 87-93.
- Alcázar, R., Álvarez Guisasola, F., Egocheaga, M.I. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica (2008). *Nefrología (GUIA SEN)*, III(28).
- Alcer Aragón Federación. (2013). Recomendaciones dietéticas generales para hemodiálisis. Edita Federación Alcer Aragón y Gobierno de Aragón.
- Aljama, P., Arias, M., Caramelo, C., Egido, J., y Lamas, S. (2009). *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial médica Panamericana.
- American Diabetes Association: Standards in medical care in diabetes (2008). *Diabetes Care*, 31 (Supl. 1), S12-54.
- Amine, E., Baba, N., Belhadj, M., Deurenbery-Yap, M., Djazayery, A., Forrester, T., and Katan, M. (2002). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. World Health Organization.
- Anavekar, N. S., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Solomon, S. D., Kober, L., Rouleau, J. L., and Zelenkofske, S. (2004). Relation between renal dysfunction and cardiovascular

- outcomes after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1285-1295.
- Anderson, S., and Brenner, B. M. (1986). Effects of aging on the renal glomerulus. *The American journal of medicine*, 80(3), 435-442.
  - Antman, E. M., Wenger, T. L., Butler, V. P., Haber, E., and Smith, T. W. (1990). Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*, 81(6), 1744-1752.
  - Aranceta, J. Objetivos nutricionales y guías dietéticas. (2004) En Muñoz, M., Aranceta, J., García-Jalón, I. (eds.): *Nutrición aplicada y dietoterapia*. EUNSA.
  - Arbás, E., Garzón, R., Suárez, A., Buelga, C., Pozo, M., Comas Fuentes, A., y Plaza, F. (1998). Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Atención primaria*, 22(3), 165-170.
  - Arrieta, J., Castro, P., Gutiérrez Ávila, G., Moreno Alia, I., Sierra, T., y Estébanez, C. (2007). Informe de situación de diálisis y trasplante en España, 2004. *Nefrología*, 27(3), 279-99.
  - Baena, J. M., Gorroñogoitia, A., Martín, I., de Hoyos, M. C., Luque, A., Litago, C., y de Alba, C. (2007). Actividades preventivas en los mayores. *Atencion Primaria*, 39(Supl. 3), 109-122.
  - Bailey, J., Sands, J., and Franch, H. (2014). Water, electrolytes and acid-base metabolism. En: *Modern nutrition in health disease*, 11 th edition. Ed Ross et al. 102-32.
  - Bailey, R. L., Parker, E. A., Rhodes, D. G., Goldman, J. D., Clemens, J. C., Moshfegh, A. J., and Weaver, C. M. (2016). Estimating Sodium and Potassium Intakes and Their Ratio in the American Diet: Data from the 2011–2012 NHANES. *The Journal of nutrition*, jn221184.
  - Baker, L. B., Stofan, J. R., Hamilton, A. A., and Horswill, C. A. (2009). Comparison of regional patch collection vs. whole body washdown for measuring sweat sodium and potassium loss during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 107(3), 887-895.
  - Bakris, G. L., Siomos, M., Richardson, D., Janssen, I., Bolton, W. K., Hebert, L., and Catanzaro, D. (2000). ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney international*, 58(5), 2084-2092.
  - Bakris, G. L., Williams, M., Dworkin, L., Elliott, W. J., Epstein, M., Toto, R., and Sowers, J. (2000). Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *American journal of kidney diseases*, 36(3), 646-661.
  - Bakris, G., Sarafidis, P., Agarwal, R., and Ruilope, L. (2014). Review of blood pressure control rates and outcomes. *Journal of the American Society of Hypertension*, 8(2), 127-141.

- Ballesteros-Vásquez, M. N., Cabrera-Pacheco, R. M., del Socorro Saucedo-Tamayo, M., y Grijalva-Haro, M. I. (1998). Consumo de fibra dietética, sodio, potasio y calcio y su relación con la presión arterial en hombres adultos normotensos. *Salud Pública de México*, 40(3), 241-247.
- Bardón, E., Marti, A., y Vila, M.L. Guías, S. E. N. (2008). Enfermería en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). *Nefrología*, (Supl 3), 53-56.
- Barragan, A., Gracia, M.L., y Blay, V. Metabolismos hidrosalino. Dieta controlada en sodio. Dieta controlada en potasio. Dieta de hipertensión arterial. En: *Dietoterapia, Nutrición clínica y Metabolismo*. (2012). Madrid. Ed Díaz de Santos, 325-37.
- Barrientos, R. E., Ramírez, N. C., Mesa, H. G. A., Suárez, I. R., Trejo, M. D. C. G., León, P. P., y Morales, S. L. B. (2009). Árboles de decisión como herramienta en el diagnóstico médico. *Revista médica de la Universidad Veracruzana*, 9(2), 19-24.
- Bartrina, J. A., y Majem, L. S. (2011). Objetivos nutricionales para la población española: consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista española de nutrición comunitaria*, 17(4), 178-199.
- Basulto, J., Moñino, M., Farran, A., Baladia, E., Manera, M., Cervera, P., y Gelabert, V. (2014). Recomendaciones de manipulación doméstica de frutas y hortalizas para preservar su valor nutritivo. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(2), 100-115.
- Bello, J. (2000). *Ciencia bromatológica*. Ediciones Díaz de Santos.
- Bethke, P. C., and Jansky, S. H. (2008). The effects of boiling and leaching on the content of potassium and other minerals in potatoes. *Journal of food science*, 73(5), H80-H85.
- Bia, M. J., and DeFronzo, R. A. (1981). Extrarenal potassium homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 240(4), F257-F268.
- Boada, M., Pippo, A., Rodriguez-Milhomens, M., González, V., Higgie, R., Mérola, V., y Silvariño, R. (2012). Hiperpotasemia severa en emergencia: Manifestaciones clínicas y manejo terapéutico a propósito de tres casos. *Archivos Medicina Interna*, 34(3), 91-94.
- BOE 298. (1999). Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Bol Del Estado*, 298(2), 43088-43099.
- BOE 258. (2014) Resolución de 17 de octubre de 2014, por la que se publica la relación de fiestas laborales para el año 2015. *BOE Sec. I*. Pág. 86493.
- Boletín de información terapéutica. (2010). Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N°4/2011. [www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/porVolumen/home.htm](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/home.htm). Consultado en agosto 2015.

- Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. (2012). Reacciones adversas a medicamentos. Hiperpotasemias por medicamentos en Madrid. V19, N13, 3-9.
- Bonafont, X., y Ribas, J. (2005). Hiperkalemias y fármacos. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital III. Editado Ferrer grupo.
- Brenner, B. Brenner and Rector's The Kidney (2004). 7ªed. 309-52. Philadelphia Elsevier.
- Buehmann, C. (1993). K-fixing phyllosilicates in soils: the role of inherited components. Journal of Soil Science, 44(2), 347-360.
- Burrowes, J. D., and Ramer, N. J. (2006). Removal of potassium from tuberous root vegetables by leaching. Journal of renal nutrition, 16(4), 304-311.
- Burrowes, J. D., and Ramer, N. J. (2008). Changes in potassium content of different potato varieties after cooking. Journal of Renal Nutrition, 18(6), 530-534.
- Camargo, F. (2013). Hipopotasemia e Hiperpotasemia. Revista de Actualización Clínica Investiga, 39, 2029.
- Cano, N., Fiaccadori, E., Tesinsky, P., Toigo, G., Druml, W., Kuhlmann, M., and Hörl, W. H. (2006). ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. Clinical Nutrition, 25(2), 295-310.
- Canosa, J. (1992). Fedra: Base de datos de reacciones adversas. En: Abajo, FJ de, Madurga M, Olalla JF, Palop R (edit). La farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 1992: pág 71-88
- Cappuccio, F. P., Ji, C., Donfrancesco, C., Palmieri, L., Ippolito, R., Vanuzzo, D., and Strazzullo, P. (2015). Geographic and socioeconomic variation of sodium and potassium intake in Italy: results from the MINISAL-GIRCSI programme. BMJ open, 5(9), e007467. Consultado en noviembre 2015
- Caraballo, M., Palma, D., López, S., Molina, T., Domínguez, J. C., y Desongles, T. (2006). Estudio de Prevalencia de Polimedicados en Población Mayor de 65 años no Institucionalizados. En XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Burgos.
- Cardinali, D., and Dvorkin, M. (2003). Best and Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Editorial Médica Panamericana S.A.
- Carrascal, S., y Castells, M. (2005). ¿Qué puedo comer ahora que estoy en un programa de hemodiálisis?. Hospital General de Vic, Nefrología.
- Carrasco-Garrido, P., De Andrés, L. A., Barrera, V. H., De Miguel, G. Á., and Jiménez-García, R. (2010). Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). BMC health services research, 10(1), 287.

- Carvajal, M., Sanchez, M., Cornide, I., y Panadero, F.J. (2008) Alteraciones del equilibrio ácido-base. Panorama actual del medicamento, 32. CGCOF, Madrid.
- Castaño, I., y De Rovetto, C. (2007). Nutrición y enfermedad renal. Colombia Médica. Vol. 38 Nº 1, Supl 1.
- Catalá, F., y Macías, D. (2013). Diabetes mellitus y riesgos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Revista Española de Cardiología, 66(05), 412-415.
- Caverni, A., Conde. S., y Ochando, J. (2009). La alimentación en la enfermedad renal: Recetario práctico de cocina para el enfermo renal y su familia. 1º ed. Madrid: Grupo Aula Médica.
- Ceballos, M., Fernández-Cañadas, J.M., de la Cal, M.A., y Muñoz, N. (2014). Alteraciones de electrolitos en urgencias. SEMES Andalucía.
- Cerdán, M.T. y Domínguez, D. (2002). Hiperpotasemia. Urgencias en Atención Primaria. [www.jano.es/ficheros/sumarios/1/62/1427/31/1v62n1427a13030023.pdf001.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/62/1427/31/1v62n1427a13030023.pdf001.pdf). Consultado en septiembre de 2015
- Cervera, P., Clapes, J., y Rigolfas, R. (1998). Alimentación y dietoterapia, nutrición aplicada a la salud y a la enfermedad. 3ª ed. McGraw-Hill Interamericana.
- Chan, N. N., Brain, H. P. S., and Feher, M. D. (1999). Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity?. Diabetic medicine, 16(4), 273-281.
- Charytan, D., and Goldfarb, D. S. (2000). Indications for hospitalization of patients with hyperkalemia. Archives of internal medicine, 160(11), 1605-1611.
- Chivite, D., Franco, J., y Formiga, F. (2015). Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano. Revista Española de Geriatria y Gerontología, 50(5), 237-246.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., and Black, H.R. (2003). Seventh report of the join National committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension, 42, 1206-52.
- Close-up Market. (2015). Ranking de moléculas en porcentaje de recetas de España: Estudio de la situación del mercado farmacéutico español. [www.pmfarma.es/estadisticas/](http://www.pmfarma.es/estadisticas/) . Consultado en octubre de 2015.
- Cogswell, M. E., Zhang, Z., Carriquiry, A. L., Gunn, J. P., Kuklina, E. V., Saydah, S. H., and Moshfegh, A. J. (2012). Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003–2008. The American journal of clinical nutrition, 96(3), 647-657.
- Combest, W., Newton, M., Combest, A., and Kosier, J. H. (2005). Effects of herbal supplements on the kidney. Urologic Nursing, 25(5), 381.
- Comité Internacional para la Normalización en Hematología (CINH), Asociación Mundial de Sociedades de Patología y Federación Internacional de Química Clínica. (1979). Tablas de referencia y valores normales de laboratorio.

- Committee on Safety of Medicines/Medicines control agency (CMS). (1999). Suppression of aldosterone secretion by heparine. *Current problems*. 25:6.
- Consejo Gral. de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). (2014). Catálogo de especialidades farmacéuticas. Ed. CGCOF, Madrid.
- Consejo Gral. de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). (2014). Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria: Seguimiento Farmacoterapéutico en Farmacia Comunitaria 03 España. Ed. CGCOF, Madrid.
- Copetti, C., Oliveira, V. R. D., e Kirinus, P. (2010). Avaliação da redução de potássio em hortaliças submetidas a diferentes métodos de cocção para possível utilização na dietoterapia renal. *Revista de Nutrição*, 23(5), 831-838.
- Corbalán, M., Cuervo, M., y Baladia. E. (2010). Ingestas dietéticas de referencia: Conceptos y evolución histórica. IDR de la población española FESNAD 2010. Cap.2. Ed EUNSA
- Cordero, A., López-Palop, R., Carrillo, P., Frutos, A., Miralles, S., Gunturiz, C., y Bertomeu-Martínez, V. (2016). Cambios en el tratamiento y el pronóstico del síndrome coronario agudo con la implantación del código infarto en un hospital con unidad de hemodinámica. *Revista Española de Cardiología*, 69(8), 754-759.
- Coresh, J., Astor, B. C., Greene, T., Eknoyan, G., and Levey, A. S. (2003). Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(1), 1-12.
- Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., Manzi, J., Kusek, J. W., Eggers, P., and Levey, A. S. (2007). Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*, 298(17), 2038-2047.
- Crook, M.A. (2012) Potassium. En: *Clinical biochemistry and metabolic medicine*. Eds Koster J et al. London, 86-94.
- Crowe, E., Halpin, D., and Stevens, P. (2008). Guidelines: early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal*, 812-815.
- Cuadrado, C., Moreiras, O., y Varela, G. (2007). Guía de orientación nutricional para personas mayores. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Comunidad de Madrid.
- Cuppari, L., Amancio, O. M. S., Nóbrega, M., and Sabbaga, E. (2004). Vegetables for low potassium diet. *J. Braz. Soc. Food Nutr.*, 28, 1-7.
- Dapcich, V., Salvador, G., y Ribas, L. (2004). Guía de la alimentación saludable. Editado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Madrid.

- De Broe, M.E., and Elseviers, M.M. (1998). Analgesic nephropathy. *N Engl J Med.* 338,446-52.
- De Francisco, A. L. M., De la Cruz, J. J., Cases, A., De la Figuera, M., Egocheaga, M. I., Górriz, J. I., y Martínez Castela, A. (2007). Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología*, 27(3), 300-12.
- De Luis, D., Bellido, D., y García, P.P. (2012). Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. Ed. Díaz de Santos Madrid
- De Lusignan, S., Chan, T., Stevens, P., O'donoghue, D., Hague, N., Dzregah, B., and Hilton, S. (2005). Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Family Practice*, 22(3), 234-241.
- De Miguel, B., Antón, J.M., y Marrero, G. (2015) Manual Amir Nefrología, 8ª Edición. Academia de estudios MIR, S.L. Madrid.
- De Nicola, L., Gabbai, F. B., Agarwal, R., Chiodini, P., Borrelli, S., Bellizzi, V., and Minutolo, R. (2013). Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(24), 2461-2467.
- Del Pozo, S., García, V., y Cuadrado, C. (2012). Valoración Nutricional de la Dieta Española de acuerdo al Panel de Consumo Alimentario. FEN 2012. Ed Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente.
- DeSalvo, K.B., Olso, R., Casalve, K.O. (2016). Dietary Guidelines for Americans. *JAMA*. 315(5), 457-458.
- DIABÉTICA, A. N. (2004). Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2 Supl 1), S31-S44.
- Díaz, J. C., y Fernández, L. (2010). Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. *Infectio*, 14(3), 223-226.
- Díaz, R., Vega, J., y Goecke, H. (2015). Hiperpotasemia extrema no fatal en un caso de acidosis láctica por sobreingesta de metformina. *Revista médica de Chile*, 143(3), 391-395.
- Dietary Guidelines Advisory Committee. (2005). The report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans. Washington, D.C., Department of Health and Human Services and Department of Agriculture, [www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/default.htm](http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/default.htm). Consultado en julio de 2015.



- Dinsdale, C., Wani, M., Steward, J., and O'Mahony, M. S. (2005). Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. *Age and ageing*, 34(4), 395-398.
- Dirks, J. H., De Zeeuw, D., Agarwal, S. K., Atkins, R. C., Correa-Rotter, R., D'Amico, G., and Katz, I. J. (2005). Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity—the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney International*, 68, S1-S6.
- Dos Santos, M. A. T., De Abreu, C. M. P., e De Carvalho, V. D. (2003). Efeito de diferentes tempos de cozimento nos teores de minerais em folhas de brócolis, couve-flor e couve (*Brassica oleracea* L.).
- Durántez, C. (2014). Valoración de la influencia de la dieta en el estado de salud en los pacientes con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Trabajo fin de grado. Escuela de Enfermería, Universidad de Valladolid.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), (2016). Scientific opinion on Dietary Reference Values for potassium. European Food Safety Authority.
- Egido, L., y Lobos, J. M. (2011). En la práctica clínica, el tratamiento combinado con IECA y ARA-II aumenta el riesgo de insuficiencia renal, hiperpotasemia y mortalidad en pacientes mayores. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 18(7), 459.
- Einhorn, L. M., Zhan, M., Walker, L. D., Moen, M. F., Seliger, S. L., Weir, M. R., and Fink, J. C. (2009). The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine*, 169(12), 1156-1162.
- Eleta, M.P., y Marauri, A. (2011) Boletín de farmacovigilancia de La Rioja. Vol. 16, Nº. 1, 6.
- Ellison, D. H., Terker, A. S., and Gamba, G. (2015). Potassium and its discontents: new insight, new treatments. *Journal of the American Society of Nephrology*. 27(4), 981-9.
- Espinel, E., Joven, J., and Gil, I. (2013). Risk of hiperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating ACEI or ARB: a randomized study. *BMC Research Notes*. 6:306
- Faur, D., Torquet-Escuder, P., and Vallès-Prats, M. (2013). Disfunción severa de marcapasos por hiperpotasemia. *Nefrología (Madrid)*, 33(4), 612-613.
- Fernández, I., Franch, J., y Martín, J.L. (1998) Nefropatía diabética. Programas básicos de salud en Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria 1998.
- Flórez J. (2013). Farmacología humana 6ª Ed. 2013 Editorial Eslavier.

- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Potassium. (2005) In: Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. Washington, DC: National Academies Press.186-268.
- Forman, D. E., Butler, J., Wang, Y., Abraham, W. T., O'Connor, C. M., Gottlieb, S. S., and Young, J. B. (2004). Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(1), 61-67.
- Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos. Documento de Consenso. (2008). Ed. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos, Madrid.
- Freedman, L. S., Commins, J. M., Moler, J. E., Willett, W., Tinker, L. F., Subar, A. F., and Moshfegh, A. J. (2015). Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. *American journal of epidemiology*. 181: 473-87.
- Fresnedo, G. F., Calabia, E. R., Piñera, C., Herráez, I., Ruiz, J. C., Arias, M., y De Francisco, A. L. M. (2002). Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*, 22(2), 144-51.
- Fried, L. F., Emanuele, N., Zhang, J. H., Brophy, M., Conner, T. A., Duckworth, W., and Reilly, R. F. (2013). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 369(20), 1892-1903.
- Friedman, M. (1991).Nutritional and Toxicological Consequences of Food Processing. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 289. Ed. M. Friedman. Plenum Press. New York
- García, F. L., Rodríguez-Palomares, J. R., Raach-Michaels, I. V., y Cañamás, M. T. (2015). Fracaso renal agudo. Factores pronósticos, predisponentes y desencadenantes. Tratamiento y biomarcadores. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(81), 4852-4859.
- García-Margallo, P. (2008). Menús semanales para enfermos renales crónicos. *Federación andaluza para la lucha contra la enfermedad renal*. Edita Junta de Andalucía.
- Gennari, F. J., and Segal, A. S. (2002). Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney international*, 62(1), 1-9.
- Giebisch, G. (1998). Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 274(5), F817-F833.
- Gil, A. (2010). *Tratado de Nutrición*. Ed. Médica Panamericana.
- Gliszczynska-Świgło, A., Ciska, E., Pawlak-Lemańska, K., Chmielewski, J., Borkowski, T., and Tyrakowska, B. (2006). Changes in the content of health-promoting compounds and

- antioxidant activity of broccoli after domestic processing. Food additives and contaminants, 23(11), 1088-1098.
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., and Hsu, C. Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New England Journal of Medicine, 351(13), 1296-1305.
  - Gómez, C., de Cos, A.I., y González, B. (1998). Capítulo 5. Minerales. En: Vázquez, C., de Cos, A.I., López, C. Alimentación y Nutrición. Manual teórico-práctico. Ed. Díaz de Santos Madrid.
  - Good, C. B., McDermott, L., and McCloskey, B. (1995). Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. JAMA, 274(7), 538-538.
  - Górriz, J. L., y Beltrán, S. (2011). Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. Revista Española de Cardiología, 64(12), 1182-1192.
  - Graudal, N. A., Galløe, A. M., and Garred, P. (1998). Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. Jama, 279(17), 1383-1391.
  - Greenblatt, D. J., and Koch-Weser, J. (1973). Adverse reactions to spironolactone: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Jama, 225(1), 40-43.
  - Greene, J. H. (2011). Restricting dietary sodium and potassium intake: a dietitian's perspective. Daugirdas JT. Handbook of Chronic Kidney Disease Management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 81-96.
  - Grigorian, L. Varela, A., Pedreira M., Gómez, I., Virgós, A., y González-Juanate, J.R. (2006). La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol, 59, 99-108.
  - Gross, P., and Pistrosch, F. (2004). Hyperkalaemia: again. Nephrology Dialysis Transplantation, 19(9), 2163-2166.
  - Grupo de Revisión y Posicionamiento de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionista. (2007). Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI) Definiciones. Consultado en: [www.info@grep-aedn.es](http://www.info@grep-aedn.es) . Consultado en Febrero 2016.
  - Guyton, A., Hall, J. (2011). Tratado de fisiología médica. 12ª edición, Ed. Esselvier
  - Harris, K. (1992). The role of prostaglandins in the control of renal function. British Journal of Anaesth. 69, 233-5.
  - Harrison. (2002). Principios de medicina interna, 15ª edición, Ed. McGrawHill. Madrid.

- Hayslett, J.P., Panese, S., Martín, R. S., Virginillo, M., Litardo, M., Siga, E., and Arrizurieta, E. (1987). Mechanism of enhanced transcellular potassium–secretion in man with chronic renal failure. *Kidney international*, 31(6), 1377-1382.
- Health and Social Care Information Center (HSCIC). Quality Outcomes Framework (QOF) 2013-14. 2014. Consultado en: [www.hscic.gov.uk/catalogue/ PUB15751](http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB15751). Consultado en febrero 2016
- Henares-García, P. (2012). Rabdomiólisis secundaria a ejercicio físico en un gimnasio. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 38(1), 53-55.
- Hernández, A., Martín, R., García, T., Morales, E., Manzanera, M.J., García, J.A., Gutiérrez, E. y Praga, M. (2004). Hiperpotasemia tóxica por la combinación de IECA y espironolactona: evaluación prospectiva de su incidencia en un servicio de nefrología. *Nefrología*. Vol.XXIV, Nº extr (V).
- Hernández, G., Moreno, A., y Zaragoza, F. (2010). Medipharma®. Tratado de Medicina Farmacéutica. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- Hernández, I., Martínez, M., Sánchez, A. B., Martínez, R. R., Gema, M., Nieves, T., y Martínez, I. P. (2016). Análisis de la comorbilidad y calidad de vida de pacientes mayores polimedicados. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(2), 91-99.
- Hernández, J., Gruss, E., Albalade, M., Sierra, M., Núñez, A., Cubero, L. L., y Caramelo, C. (1997). Tetraplejia transitoria secundaria a hiperpotasemia en un paciente en programa de hemodiálisis. *Nefrología*, 17(2),171-3.
- Hollander-Rodriguez, J., and Calvert, J. (2006). Hyperkalemia. *Am Family Physician*. Vol 73(2), 283-90.
- Hook, I., McGee, A., and Henman, M. (1993). Evaluation of dandelion for diuretic activity and variation in potassium content. *International journal of pharmacognosy*, 31(1), 29-34.
- Humera, S., and Brooke, A. M. (2012). Treating hyperkalaemia. *Student BMJ*, 20 e6998.
- Ifudu, O., Markell, M. S., and Friedman, E. A. (1992). Unrecognized pseudohyperkalemia as a cause of elevated potassium in patients with renal disease. *American journal of nephrology*, 12(1-2), 102-104.
- Iglesias, A., Martínez, M. J., Illaro A., Santos, A., Ibarra, O., García, M., y Rodríguez, J. M. (2002). Monitorización por el Servicio de Farmacia de pacientes con potasio sérico alterado, relacionándolo con la función renal y la toma de fármacos que alteran el potasio. *Farmacia Hospitalaria*, 26(6), 335-339.
- IMS Health. (2016). Informe de la Farmacia española. IMS Health Intelligence applied enero 2016. [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com). Consultado en marzo 2016.

- Israni, A. K., and Kasiske, B. L. (2011). Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria. *Brenner and Rector's the kidney*, 9, 1585-619.
- Jabary, N., Martín, D., Muñoz, M., Santos, M., Herruzo, J., Gordillo, R., y Bustamante, J. (2006). Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología*, 26(1), 64-73.
- Jain, P., Calvert, M., Cockwell, P., and McManus, R. J. (2014). The need for improved identification and accurate classification of stages 3–5 chronic kidney disease in primary care: retrospective cohort study. *PloS one*, 9(8), e100831.
- Jiménez, A., Cervera, P., y Bacardi, M. (2003). *Tabla de composición de alimentos*. Editor: Novartis Medical Nutrition SA, Barcelona.
- Jones, W. L. (2001). Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *journal of Renal Nutrition*, 11(2), 90-96.
- Josephson, M. E. (2016). Digoxin/spironolactone interaction. *Reactions*, 1593, 77-19.
- Juurlink, D. N., Mamdani, M. M., Lee, D. S., Kopp, A., Austin, P. C., Laupacis, A., and Redelmeier, D. A. (2004). Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*, 351(6), 543-551.
- Kalantar-Zadeh, K., Tortorici, A.R., and Chen, J.L. (2015). Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat?. *Semin Dial.* Mar-Apr28(2),159-68.
- Kathleen, L. y Escote-Stump, S. (2009). *Krausse Dietoterapia*. Ed. Elsevier Masson. Barcelona.
- Kauffmann, R., Orozco, R., y Venegas, J. C. (2005). Hiperkalemia grave asociada a drogas que actúan sobre el sistema renina, angiotensina, aldosterona: Un problema que requiere atención: Caso clínico. *Revista médica de Chile*, 133(8), 947-952.
- KDIGO, C. M. (2013). Work Group KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, (Suppl 3), S6-S308.
- KDOQI. (2002). Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *American Journal of Kidney Disease*. 39, (1), S1-266.
- KDOQI. (2004). Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney diseases. *American Journal of Kidney Disease*. 43, (1), S1-290.
- KDOQI. (2015). Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. American Journal of Kidney Disease*. 66, (5), 884-930.
- Khosla, N., Kalaitzidis, R., and Bakris, G. L. (2009). Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *American journal of nephrology*, 30(5), 418-424.

- Kmiecik, W., Lisiewska, Z., and Korus, A. (2007). Retention of mineral constituents in frozen brassicas depending on the method of preliminary processing of the raw material and preparation of frozen products for consumption. *European Food Research and Technology*, 224(5), 573-579.
- Koç, M., Bihorac, A., Özener, Ç. I., Kantarci, G., and Akoğlu, E. (2000). Severe hyperkalemia in two renal transplant recipients treated with standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *American Journal of Kidney Diseases*, 36(3), e18-1.
- Kokot, F., and Hyla-Klekot, L. (2008). Drug-induced abnormalities of potassium metabolism. *Pol Arch Med Wewn*, 118(7-8), 431-434.
- Kopple, J. D., Greene, T., Chumlea, W. C., Hollinger, D., Maroni, B. J., Merrill, D., and Modification of Diet in Renal Disease Study Group. (2000). Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney international*, 57(4), 1688-1703.
- Lachance, P. A., and Fisher, M. C. (1988). Effects of food preparation procedures in nutrient retention with emphasis on foodservice practices. In *Nutritional Evaluation of Food Processing* (pp. 505-556). Springer Netherlands.
- Laporte, J.R., Tognon, G. (2007). *Principios de epidemiología de medicamentos 2ª edición*. Cap. 1 Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. Editorial Salvat Medicina.
- Laso, F.J. (2005). *Patología médica*. Ed Masson.
- Latsague, M., Sáez, P., y Mora, M. (2014). Efecto de la fertilización con nitrógeno, fósforo y potasio, sobre el contenido foliar de carbohidratos, proteínas y pigmentos fotosintéticos en plantas de *Berberidopsis corallina* Hook. f. *Gayana. Botánica*, 71(1), 37-42.
- Lázaro E. (2008). Procedimientos de transmisión electrónica de RAM: carga online y transmisión en XML. *Jornada Informativa sobre Transmisión Electrónica*
- Lazich, I., and Bakris, G. L. (2014). Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Seminars in nephrology*. Vol. 34, No. 3, 333-339.
- Levey, A. S., and Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165-180.
- Levinsky, N.G. (1966). Hyperkalaemia. *New England Journal of Medicine*. 274,1076-7.
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., Berl, T., Pohl, M. A., Lewis, J. B., and Raz, I. (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 345(12), 851-860.
- Lima, E.M., y Calvo, J.M. (2008). Hiperpotasemia grave asociada a tratamiento con espironolactona y candesartan, Caso clínico. *Revista SEMG*. 238-40.

- Lock, K., Pomerleau, J., Causer, L., Altmann, D. R., and McKee, M. (2005). The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(2), 100-108.
- López, G., y Roca, J. (2016). Programa de intervención nutricional en ERCA. Trabajo de fin de grado. Universitat de Lleida.
- López, J.M., Olivares, J., Luna, A., Abuín, J. L., y Duque, A. (2001). Guía clínica de la insuficiencia renal en Atención Primaria. *Nefrología (Madr.)*, 21(Supl 5), 14-57.
- López, O. (2009). Recomendaciones alimentarias sobre potasio, para individuos con riesgo de hiperpotasemias, desde la oficina de farmacia. UCM Farmacia.
- López, O., Matallana, M.C., Torija, M.E. (2014). Enfermos renales e hipertensos con riesgo de Hiperpotasemias: Estudio de su conocimiento sobre una correcta alimentación. Congreso INFARMA 2014. Madrid.
- López, O., Matallana, M.C., Torija, M.E. (2016). Notas informativas relativas a medicamentos inductores de hiperpotasemias. Congreso Nacional Farmacéutico 2016. Castellón.
- Lorenzo, V., and Martín, B. (2000). Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*, 20(Supl 5), 77-81.
- Loutradis, C., Tolika, P., Skodra, A., Avdelidou, A., and Sarafidis, P. A. (2015). Prevalence of hyperkalemia in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease: A Nested Case-Control Study. *American journal of nephrology*, 42(5), 351-360.
- Lovesio, C., Diaz-Esquivel, A., y Conde, J.M. Sección 5: Equilibrio ácido base. Battagliotti, C. A., y Greca, A. A. (2005). *Terapéutica clínica. Clínica*.
- Ly Pen, D., y Pérez-Lázaro, A. (2010). Diabetes tipo 2 y neuropatía invalidante. *Avances en diabetología*, 26(3), 193-199.
- Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A., and Messerli, F. H. (2013). Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 346, f360.
- Malta, D., Arcand, J., Allard, J., and Newton, G. (2015). Aggressive increase in dietary potassium does not cause hyperkalemia in medicated hypertensive individuals. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(10), S43-S44.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., and Galderisi, M. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 22(4), 193-278.

- Marín, R., Aranda, P., Ruilope, L., Luque, M., y Aljama, P. (1995). Estudio transversal sobre prevalencia de insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. Estudio Laennec. *Nefrología*, 15(2), 134-40.
- Marín, R., Goicoechea, M.A., y Gorostidi, M. (2006). Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre el riñón y la enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. Vol.26, Num 1, 31-43.
- Marmot, M. (2011). Fruit and vegetable intake reduces risk of fatal coronary heart disease. *Eur Heart J*. 32(10):1182-83
- Martín, A.L. (2003). Insuficiencia renal silente en España: Un estudio epidemiológico necesario. *Nefrología extrahospitalaria* 2003 7
- Martindale. (2008). Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 3ª ed. Pharma
- Martínez, A., Bover, J., Górriz, J.L., Bover, Sanjuán, Jordi., Cebollada, J., Escalada, J., Esmatjes, E., Fácila, L., Gamarra, J., Gràcia, S., Hernández, J., Llisterri, J.L., Mazón, P., Montañés, R., Morales, F., Muñoz, M., de Pablos, P., de Santiago, A. Sánchez-Celaya, M., Segura, J., Suárez, C. y Tranche, S. (2012). Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. SEN, SEMI, SEC, SEEN, SHE, SEMFYC, SEMG, SEMERGEN, SEQC.
- Martínez, M., Yagüe, C., Caverni, A., y Vercet, A. (2016). Reducción del contenido de potasio de las judías verdes y las acelgas mediante el procesado culinario. Herramientas para la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 36(4), 427-432.
- Martínez, R. E. B., Ramírez, N. C., Mesa, H. G. A., Suárez, I. R., Trejo, M. D. C. G., León, P. P., y Morales, S. L. B. (2009). Árboles de decisión como herramienta en el diagnóstico médico. *Revista médica de la Universidad Veracruzana*, 9(2), 19-24.
- Mataix, J. (1995). Requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas. En: *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Serra Majem LL Aranceta J Mataix ,J (eds). Ed Masson. Barcelona 1995.
- Mataix, J. (2002). *Nutrición y alimentación humana*. Ergon, DL, Majadahonda (Madrid).
- Mataix, J., García, L., Mañas, M., Llopis, J., y Martínez, E. (2009). *Tabla de composición de alimentos españoles*. Ed. Servicio de publicaciones de la Universidad de Granada.
- Mavrakanas, T. A., Gariani, K., and Martin, P. Y. (2014). Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. *European journal of internal medicine*, 25(2), 173-176.
- McLean, R., Edmonds, J., Williams, S., Mann, J., and Skeaff, S. (2015). Balancing sodium and potassium: Estimates of intake in a New Zealand adult population sample. *Nutrients*, 7(11), 8930-8938.



- Mezquita, C. et al. (2011). Fisiología médica. Editorial médica panamericana. Buenos Aires.
- MHRA (Medicines Health Products Regulatory Agency of UK). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population. January 2010. <http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/CON105663>. Consultado en mayo 2016.
- MHRA (Medicines Health Products Regulatory Agency of UK). Spironolactone and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia. Feb, 2016. [www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia](http://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia). Consultado en agosto 2016
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Datos de recetas facturadas del Sistema Nacional de Salud, Años 2011, 2012, 2013, 2014. [www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2014.htm](http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2014.htm). Consultado en enero 2016.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2001). Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica. Diciembre de 2001.
- Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. (2011). Nota informativa de AEMPS, 4 nov 2011. (ref MUH-FV, 22/2011).
- Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. (2011). Nota informativa de AEMPS, 23 nov 2011 (ref MUH-FV, 28/2011).
- Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. (2012). Nota informativa de AEMPS, 17 febrero 2012 (Ref: MUH-FV, 03/2012)
- Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. (2014). Nota informativa de AEMPS, 11 abril 2014 (Ref: MUH-FV, 06/2014).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf](http://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf). Consultado en Diciembre 2015.
- Misbin, R. I., Green, L., Stadel, B. V., Gueriguian, J. L., Gubbi, A., and Fleming, G. A. (1998). Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *New England Journal of Medicine*, 338(4), 265-266.
- Moffat, J., Nyirenda, M. J., Tang, J. I., Padfield, P. L., and Seckl, J. R. (2009). Hyperkalaemia. *BMJ*, 339, b4114.
- Montoliu, J., and Revert, L. (1985). Lethal hyperkalemia associated with severe hyperglycemia in diabetic patients with renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 5(1), 47-48.

- Mora, R. M. (2012). Fármacos que deterioran la función renal. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 19(8), 492-498.
- Moreiras, O., Carbajal, A., Cabrera, L. y Cuadrado, C. (2013) Tabla de composición de alimentos 16ª edición. Ed. Pirámide. Madrid.
- Mundet, X., Martínez, S., Espinosa, N., López, C., Carrera, T., Romea, S., y Martí, J. (2001). Utilidad del cociente albúmina/creatinina en el diagnóstico de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Medicina clínica, 116(19), 732-733.
- Muñoz, E. (2014). Dieta del paciente con enfermedad renal crónica. Alcer Illes Balears.
- Murphree, D. D., and Thelen, S. M. (2010). Chronic kidney disease in primary care. The Journal of the American Board of Family Medicine, 23(4), 542-550.
- National Kidney Foundation. (2010). Potassium and your CKD diet. [www.kidney.org/atoz/content/potassium](http://www.kidney.org/atoz/content/potassium). Consultado en octubre 2016.
- National Kidney Foundation. (2016). Best Practices in Managing Hiperkalemia in Chronic Kidney Diseases. [www.kidney.org](http://www.kidney.org). Consultado junio 2016
- National Kidney Foundation. (2016). Clinical Update on Hyperkalemia: Diagnosis, Evaluation and Treatment options for Hyperkalemia in patients with CKD. [www.kidney.org](http://www.kidney.org). Consultado en Julio 2016.
- National Kidney Foundation. (2016). Educate your patients about hyperkalemia and Kidney Disease. [www.kidney.org](http://www.kidney.org). Consultado en julio 2016.
- National Kidney Foundation: Modification of Diet in renal disease study calculator. (2015). [www.kidney.org/proffesionals/tools](http://www.kidney.org/proffesionals/tools). Consultado en octubre 2015.
- Noori, N., Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy, C. P., Murali, S. B., Bross, R., Nissenson, A. R., and Kopple, J. D. (2010). Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases, 56(2), 338-347.
- Núñez, W.A. (2007). Algoritmos en Medicina (Sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica). [www.ciberneticamedica.com/algoritmos.html](http://www.ciberneticamedica.com/algoritmos.html) Consultado en febrero 2016
- Ocaña, J., Tato, A., Merino, J.L., Liaño, F., Galeano, C. y Ortuño, J. (2004). Epidemiología de la hiperpotasemia tóxica hospitalaria. Nefrología. Vol.XXIV, Nº extr (V).
- Ocharan, J., Méndez, A., y Espinosa, C. N. (2016). Manejo del potasio en la enfermedad renal crónica. Gaceta Médica de Bilbao, 113(2).
- Olivares, J., Guillén, F., Sánchez, J. J., y Morales-Olivas, F. J. (2003). Influencia de la presión arterial y la edad en la función renal. Estudio cuidar el riñón. Nefrología, 23(2), 137-44.
- OMS, Comité de expertos de la OMS. (1976). Aplicación del análisis de sistemas. Serie de informes técnicas nº 596. Organización mundial de la salud. Ginebra.

- OMS. (2003). Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas (Vol. 916). Diamond Pocket Books (P) Ltd.
- OMS. (2012). Effect of increased potassium intake on blood pressure, renal function, blood lipids and other potential adverse effects. In Effect of increased potassium intake on blood pressure, renal function, blood lipids and other potential adverse effects.
- OMS. (2012). Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva.
- OMS. (2014). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
- OMS. (2005). Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva. WHO, 2005. [www.who.int/chp/chronicdiseaseereport](http://www.who.int/chp/chronicdiseaseereport) Consultado en febrero de 2016.
- Oppenheimer, F., Salinas, J., Pascual, S., y Pallardó, L. (2012). Inmunosupresión en el trasplante renal. Nefrología. Vol. 6 (1).
- Orozco, B. R., y Benavente, M. D. (2010). Interacciones farmacológicas en trasplante. Revista Médica Clínica Las Condes, 21(2), 248-253.
- Orozco, D., y Perdiguero, M. (2001). Nefropatía diabética: Algoritmos de evaluación y seguimiento. Criterios de derivación. Protocolo de seguimiento. Nefrología. 39-44.
- Ortega, R. M. (2004). La composición de los alimentos: herramienta básica para la valoración nutricional. Editorial Complutense.
- Osorio, F., and Linas, S. (2004). Disorders of Potassium Metabolism, Chapter 3. En Schrier R.W. Atlas of Diseases of the Kidney. 2004. Consultado en: [www.kidneyatlas.org](http://www.kidneyatlas.org). Consultado en enero 2015.
- Otero, A., Abelleira, A., y Gayoso, P. (2005). Enfermedad renal crónica oculta (ERCO), y factores de riesgo vascular (FRV) asociados. Estudio epidemiológico. Nefrología, 25(3), 275-87.
- Otero, A., De Francisco, A., Gayoso, P., and García, F. (2009). Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia, 30(1), 78-86.
- Palmer, B. F. (2004). Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system. New England Journal of Medicine, 351(6), 585-592.
- Palmer, B. F. (2010). A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. American Journal of Kidney Diseases, 56(2), 387-393.
- Palmer, B. F., and Clegg, D. J. (2016). Achieving the benefits of a high-potassium, Paleolithic diet, without the toxicity. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 91, No. 4, pp. 496-508). Elsevier.
- Palmer, B.F. (2015). Regulation of potassium homeostasis. Clinical Journal American Society of Nephrology. 10(6), 1050-60.

- Parving, H. H., Brenner, B. M., McMurray, J. J., de Zeeuw, D., Haffner, S. M., Solomon, S. D., and Richard, A. (2012). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(23), 2204-2213.
- Patiño, B. (2010). Guía de alimentación para pacientes renales. Adaer. Edita Servicios de salud municipales del Ayuntamiento de Murcia.
- Peña Porta, J. M., Blasco Oliete, M., y Floristán, V. (2009). Hiperpotasemia iatrogénica en pacientes ancianos en Atención Primaria con insuficiencia renal oculta. *Nefrología (Madrid)*, 29(5), 487-488.
- Perazella, M. A. (2000). Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *The American journal of medicine*, 109(4), 307-314.
- Perazella, M. A. (2000). Trimethoprim-induced hyperkalaemia. *Drug safety*, 22(3), 227-236.
- Perazella, M. A., and Mahnensmith, R. L. (1997). Hyperkalemia in the elderly. *Journal of general internal medicine*, 12(10), 646-656.
- Pereira, E., Carreño, A., Bennouna, M., y Ferreras, I. (2010). La sombra de RALES es alargada. *Atención primaria*.42, 487-8.
- Pérez-Torres, A., González, E., and Bajo, M.A. (2013). Evaluation of a Nutritional Intervention Program in advanced chronic kidney disease patients. *Nutrition Hospital*.28(6), 2252–60.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., and Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 709-717.
- Quiñones, S., Martínez, A. (2010). Seguimiento de pacientes con riesgo de hiperkalemia yatrogénica desde una farmacia rural. *Farmacéuticos Comunitarios 2010*. Vol.2 (suplemento 1).
- Raebel, M. A., McClure, D. L., Chan, K. A., Simon, S. R., Feldstein, A. C., Lafata, J. E., and Platt, R. (2007). Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia?. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(2), 193-200.
- Raff, H., and Levitzky, M. (2013). *Medical physiology*. McGraw-Hill,.
- Ramadan, F. H., Masoodi, N., and El-Solh, A. A. (2005). Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure<sup>1</sup>. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 30(3), 233-239.
- Ramírez, E., Rossignoli, T., Campos, A. J., Muñoz, R., Zegarra, C., Tong, H., and Frías, J. (2013). Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a

- pharmacovigilance program from laboratory signals. *European journal of clinical pharmacology*, 69(1), 97-110.
- Ramos, D., y Cruz, J. M. (2000). Metabolismo hidroelectrolítico y equilibrio ácido-básico en la insuficiencia renal progresiva. *Insuficiencia Renal Progresiva*. Entheos, 67-86.
  - Reddy, M. B., and Love, M. (1999). The impact of food processing on the nutritional quality of vitamins and minerals. *Adv Exp Med Biol*. 99-106.
  - Restrepo, C. A. (2005). ¿Es segura la combinación de IECA o ARA II con espironolactona? *Acta Médica Colombiana*, 30(4), 255-260.
  - Ribera, J.M., y Gil, P. (1999). Alimentación, nutrición y salud en el anciano. Ed. Médicos. Madrid.
  - Rosa, R.M., Williams, M.E., and Epstein, F.H. (1992) En: Seldin DW, Giebisch G ed. *The Kidney*. New York: Raven Press; 1992. p. 2165.
  - Rowe, J. W., Andres, R., Tobin, J. D., Norris, A. H., and Shock, N. W. (1976). Age-adjusted standards for creatinine clearance. *Annals of internal medicine*, 84(5), 567-569.
  - Ruiz, E., del Pozo, S., Cuadrado, C., y Valero, T. (2014). Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. *Documentos Técnicos de Salud Pública*, (D137).
  - Ruperto, M., Barril, G., y Lorenzo, V. (2008). Guía de nutrición en enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). *Nefrología*, 3, 79-86.
  - Salpeter, S.R. et al. (2010). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database syst rev* 4: CD002967.
  - Sandle, G. I., and Hunter, M. (2010). Apical potassium (BK) channels and enhanced potassium secretion in human colon. *QJM*, 103(2), 85-89.
  - Santos, R., Souza, G. D., Souza, I. M. D., Silva, L. F. D., Ferriolli, E., e Marchini, J. S. (2005). Teor de fósforo e potássio em alimentos para pacientes com insuficiência renal crônica. *Nutrire*, 29(único), 1-9.
  - Sarafidis, P.A., Georgianos, P., and Bakris, G.L. (2015). Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 16(14), 2205-15.
  - Sardi, K., and Debreczeni, K. (1992). Comparison of methods evaluating the plant available potassium content in soils of different types and potassium levels. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 23(17-20), 2613-2632.
  - Sarnak, M. J., Greene, T., Wang, X., Beck, G., Kusek, J. W., Collins, A. J., and Levey, A. S. (2005). The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Annals of internal medicine*, 142(5), 342-351.

- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., and Parfrey, P. (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*, 108(17), 2154-2169.
- Scheibler, J., Eduardo, M., Dal Bosco, S. M., e Marchi, M. I. (2010). Quantificação de micronutrientes em vegetais submetidos a diferentes métodos de cocção para doente renal crônico. *Conscientiae Saúde*, São Paulo, 9(4), 549-555.
- Schepkens, H., Vanholder, R., Billiouw, J. M., and Lameire, N. (2001). Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *The American journal of medicine*, 110(6), 438-441.
- Schmidt, R. J., Domico, J. R., Sorkin, M. I., and Hobbs, G. (1998). Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *American journal of kidney diseases*, 32(2), 278-283.
- Sebastian, A., Frassetto, L. A., Sellmeyer, D. E., and Morris, R. C. (2006, November). The evolution-informed optimal dietary potassium intake of human beings greatly exceeds current and recommended intakes. In *Seminars in nephrology* (Vol. 26, No. 6, pp. 447-453). WB Saunders.
- Sequera, P.D., Alcázar, R., y Albalade, M. (2012). Trastornos del potasio. *Nefrología Vol 7. Nefrología al día. Cap.7,7:0*
- Sequera, P.D., Alcázar, R., Albalade, M., Pérez-García, R., Corchete, E., Asegurado, P., y Ortega-Díaz, M. (2014). Hiperpotasemia en pacientes hospitalizados:¿ cómo evitarla?. *Nefrología*. 34(3), 417-419.
- Sevastos, N., Theodossiades, G., and Archimandritis, A. J. (2008). Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clinical medicine and research*, 6(1), 30-32.
- Shlipak, M.G. (2003). Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*.138, 917-24.
- Shlipak, M.G., Sarnak, M.J., Katz, R., Fried, L.F., Seliger, S.L., Newman, A.B., and Stehman-Breen, C. (2005). Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *New England Journal of Medicine*, 352(20), 2049-2060.
- Siani, A., Strazzullo, P., Giacco, A., Pacioni, D., Celentano, E., and Mancini, M. (1991). Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Annals of internal medicine*, 115(10), 753-759.
- Silverthorn, D. U. (2008). *Fisiología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Soler, C., y Lombardo, A. (2012). En apoyo al método clínico. *Revista Cubana de Medicina*, 51(1), 99-104.

- Sorensen, M. V., Matos, J. E., Praetorius, H. A., and Leipziger, J. (2010). Colonic potassium handling. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 459(5), 645-656.
- Steven, L.A. et al. (2006). Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med*.54, 2473-83.
- Stevens, M.S., and Dunlay, R.W. (2000). Hyperkalemia in hospitalized patients. *Int Urol Nephrol* 2000 32: 177-80.
- Suárez, A., Pobes, A., Quiñones, L., y Forascepi, R. (2010). Los riesgos de la digoxina en el anciano. *Nefrología (Madrid)*, 30(1), 131-132.
- Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional. Información Terapéutica IT del Sistema Nacional de Salud. (2011) Volumen 35, Nº 4/2011.
- Surawicz, B., Chlebus, H., and Mazzoleni, A. (1967). Hemodynamic and electrocardiographic effects of hyperpotassemia. Differences in response to slow and rapid increases in concentration of plasma K. *American heart journal*, 73(5), 647-664.
- Svensson, M., Gustafsson, F., Galatius, S., Hildebrandt, P. R., and Atar, D. (2004). How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure?. *Journal of cardiac failure*, 10(4), 297-303.
- Tasevska, N., Runswick, S. A., and Bingham, S. A. (2006). Urinary potassium is as reliable as urinary nitrogen for use as a recovery biomarker in dietary studies of free living individuals. *The Journal of nutrition*, 136(5), 1334-1340.
- Tato, A., Merino, J. L., Liaño, F., Tenório, M. T., Arambarri, M., y Cano, M. T. (2002). Hiperpotasemia yatrogénica: un problema de salud pública. *Nefrología Extrahospitalaria* 2002; 2: 21, 4.
- The Ontarget Investigators. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008(358), 1547-1559.
- Thomas, L., and Kumar, R. (2008). Control of renal solute excretion by enteric signals and mediators. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(2), 207-212.
- Tolonen, M. (1995). Vitaminas y minerales en la salud y la nutrición. Acribia.
- Udezue, E.O., and Harrold, B.P. (1980). Hyperkalemic paralysis due to spironolactone. *Postgrad Med Journal*. 56,254-255.
- Unidad de Nefrología-Diálisis, Hospital Universitario de Donostia. (2013). Guía de alimentación en pacientes con insuficiencia renal. Edita, Unidad de Comunicación.
- Uribarri, J., (1994). Causas y tratamiento de hiperpotasemia en pacientes con diabetes mellitus. Mount Sinai School of Medicine. City University of New York.
- Vallés, P. G. (2009). Alteraciones en la homeostasis del potasio. *Nefrología pediátrica*. Editores Gustavo Gordillo Paniagua, Ramón A. Exeni y Jorge de la Cruz. Tercera edición.

- Varela-Moreiras, G. (2009). La Dieta Mediterránea en la España actual. *Nutrición Hospitalaria*, 1(24), 21-28.
- Vassalotti, J.A., Centor, R., and Turner, B.J. U.S. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). (2015). A practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med*. Vol. 129, Issue 2 153–162.
- Villa, C. (2015). Guía de terapia farmacológica. Ed. Medimecum Adis. Madrid.
- Villa, J., Cano, A., Franco, D., Monsalve, M., Hincapié, J., y Amariles, P. (2014). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Atención Primaria*, 46(9), 464-474.
- Weiner, D. E., Tighiouart, H., Amin, M. G., Stark, P. C., MacLeod, B., Griffith, J. L., and Sarnak, M. J. (2004). Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), 1307-1315.
- Weiner, I.D., Linas, S.L, and Wingo, C.S. (2010). Disorders of potassium metabolism. En: *Comprehensive Clinical Nephrology* 4th edition, Johnson R et al. Ed Elsevier Philadelphia, 118-129.
- West, J. (1993). Equilibrio del potasio y regulación de la excreción de potasio. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 12º ed. Buenos Aires. Ed. Panamericana. 612-619.
- Whelton, A., and Hamilton, C. W. (1991). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 31(7), 588-598.
- Whelton, P. K., He, J., Cutler, J. A., Brancati, F. L., Appel, L. J., Follmann, D., and Klag, M. J. (1997). Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Jama*, 277(20), 1624-1632.
- Wiedenmayer, K., Summers, R. S., Mackie, C. A., Gous, A. G., y Everard, M. (2006). *Desarrollo de la práctica de farmacia. Centrada en la atención del paciente*. Ginebra: WHO/PSM/PAR.
- Xie, X., Atkins, E., Lv, J., Bennett, A., Neal, B., Ninomiya, T., and Chalmers, J. (2016). Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10017), 435-443.
- Yadav, S. K., and Sehgal, S. (2002). Effect of domestic processing and cooking methods on total, HCl extractable iron and in vitro availability of iron in spinach and amaranth leaves. *Nutrition and health*, 16(2), 113-120.
- Young, D.B., and Ma, G. (1999). Vascular protective effects of potassium. *Sem Nephrol*. (19): 477-486.
- Young, J. B., Dunlap, M. E., Pfeffer, M. A., Probstfield, J. L., Cohen-Solal, A., Dietz, R., and McMurray, J. J. (2004). Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients



with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 110(17), 2618-2626.

- Zandbergen, A. A., Baggen, M. G., Lamberts, S. W., Bootsma, A. H., de Zeeuw, D., and Rob, J. T. (2003). Effect of Losartan on Microalbuminuria in Normotensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*, 139(2), 90-96.